

ZUR WIRKSAMKEIT
VON 7-S IMMUNGLOBULIN-
KONZENTRAT GEGEN BAKTERIELLE
INFEKTIONEN NACH OPERATIONEN

- EINE PROSPEKTIVE
RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE -

Kasimir Müller

Düss
München
1976

Aus der Chirurgischen Klinik Innenstadt
und Chirurgischen Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. L. Schweiberer

ZUR WIRKSAMKEIT VON 7-S IMMUNGLOBULIN-KONZENTRAT

GENG BAKTERIELLE INFESTIONEN NACH OPERATIONEN

- EINE PROSPEKTIVE RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kasimir Müller

aus München

1986

mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. K.-H. Duswald
Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. L. Schweißerer
Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 6.5.1986

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	S. 4
1.1	Infektionshäufigkeit nach Operationen	S. 4
1.2	Pathophysiologie der körpereigenen Abwehr	S. 7
1.3	Therapie von Infektionen mit Gammaglobulinen	S. 12
1.3.1	Historische Entwicklung	S. 12
1.3.2	Biologische Eigenschaften der Gammaglobuline	S. 13
1.3.3	Eigenschaften der Immunglobulinpräparate	S. 16
1.3.4	Experimentelle Erfahrungen mit Immunglobulintherapie	S. 21
1.3.5	Klinische Erfahrungen mit Immunglobulintherapie	S. 22
1.4	Ziele der vorliegenden Untersuchung	S. 24
2.	KLINISCHE STUDIE	S. 25
2.1	Auswahl des Präparats	S. 25
2.2	Dosierung und Anwendungsform	S. 25
2.3	Planung, Aufbau und Auswertungsverfahren der Studie	S. 27

2.3.1	Aufnahmekriterien und Randomisierungsschema	S. 27
2.3.2	Statistische Auswertung und Methodik	S. 29
2.3.3	Erfolgskriterien	S. 31
2.4	Patientengut und Ergebnisse der klinischen Untersuchungsparameter	S. 34
2.4.1	Diagnosen und Operationen	S. 34
2.4.2	Präoperatives Infektionsrisiko	S. 37
2.4.3	Präoperative Therapie	S. 41
2.4.4	Verlauf und Therapie während der Operation	S. 41
2.4.5	Postoperativer Verlauf	S. 43
2.4.5.1	Laboruntersuchungen	S. 43
2.4.5.2	Therapie	S. 47
2.4.5.3	Komplikationen	S. 49
2.5	Ergebnisse im Sinne der Fragestellung	S. 52
2.5.1	Intraoperativer Abfall der Ig-Konzentrationen	S. 52
2.5.2	Ig-Konzentrationen im postoperativen Verlauf	S. 53
2.5.3	Spezifische Antikörpertiter	S. 55
2.5.4	IgG und IgM Konzentrationen bei Patienten mit bzw. ohne post- operative Infektionen	S. 58
2.5.5	Randomisierung und Infektionsrisiko	S. 60
2.5.6	Häufigkeit und Schweregrad post- operativer Infektionen	S. 61

3.	DISKUSSION	S. 65
3.1	Randomisierung und Risikoverteilung	S. 65
3.2	Ig-Konzentrationen nach hochdosiertem postoperativem IgG-Ersatz	S. 66
3.3	Zur Frage der Immunsuppression nach hochdosiertem IgG-Ersatz	S. 68
3.4	Wirksamkeit von 7-S IgG-Konzentrat gegen bakterielle Infektionen	S. 68
4.	ZUSAMMENFASSUNG	S. 71
5.	TABELLARISCHER ANHANG	S. 72
6.	LITERATUR-VERZEICHNIS	S. 119
7.	DANKSAGUNG	S. 148
8.	LEBENS LAUF	S. 150

1. EINLEITUNG

1.1. Infektionshäufigkeit nach Operationen

Das Auftreten einer Sepsis stellt noch immer eine der gefürchtetsten Komplikationen nach Operationen dar. In Nordamerika betrug die Häufigkeit postoperativer Wundinfektionen in den siebziger Jahren bis zu 42%, abhängig vom Schweregrad und Risiko des chirurgischen Eingiffs (33,35). Auf chirurgischen Intensivstationen steigt das Risiko des Patienten an einer Infektion zu erkranken mit der Liegedauer. Nach drei Tagen haben 19%, nach zehn Tagen 85% der Patienten eine Infektion erworben (123). Die Häufigkeit der Besiedlung mit pathogenen Keimen ohne manifeste Infektion liegt mit 50% und 95% noch wesentlich höher (123). Auf einer chirurgischen Intensivstation in Deutschland betrug die Inzidenz nosocomialer Infektionen zwischen 1976 und 1978 28%, wobei der überwiegende Anteil durch therapeutische Maßnahmen mitverursacht wurde (36). Durchschnittlich 5 bis 8% aller dort stationär behandelten Patienten erlitten eine Sepsis, bei 5 bis 12% aller im Krankenhaus verstorbenen Patienten ist die Hospitalinfektion ursächlich oder mitverantwortlich für den Tod (39). Trotz Einführung der Antibiotikatherapie stieg die Inzidenz der septicämischen Erkrankungen kontinuierlich in den letzten 30 Jahren an (37).

Bei Durchsicht der neueren, gut dokumentierten Arbeiten über die Sepsishäufigkeit (s. Tab. 1) zeigt sich, daß heute ca. 1% aller chirurgischen Patienten und 6 bis 14% der Patienten auf chirurgischen Intensivstationen eine Sepsis erleiden (Tab. 1). Dieser Prozentsatz steigt mit dem Grad der intraoperativen Kontamination und der Ausdehnung des operativen Traumas an (40, 86). FINLAND (53) und McGOWAN (110) haben am Krankengut des Boston City Hospital gezeigt, daß die relative Sepsishäufigkeit aller stationären Patienten von 1935 bis 1970 um das Doppelte, die der chirurgischen Patienten sogar um das Fünffache gestiegen ist. In den Vereinigten Staaten entstehen für

jeden Patienten mit einer postoperativen Infektion Mehrkosten von 800 bis 7000 \$, im Jahr 1967 insgesamt ca. 9,8 Milliarden Dollar (66, 39).

Als Ursache kommen zahlreiche Faktoren in Frage (3, 92): Im Laufe der Jahre hat sich die Absolutzahl der Operationen erhöht, ihr Schweregrad hat erheblich zugenommen. Für das vermehrte Infektionsrisiko sind darüberhinaus das höhere Lebensalter der Patienten, eine infolge maligner Grunderkrankung oder therapeutischer Maßnahmen verminderte Resistenz der körpereigenen Infektabwehr, ein Wandel des Keimspektrums zugunsten gramnegativer Erreger bzw. Anaerobier (159), sowie die Notwendigkeit invasiver intensivtherapeutischer Maßnahmen verantwortlich.

Tabelle 1: Häufigkeit der Sepsis (in %) nach Operationen (Literaturübersicht)

AUTOR		ALLGEMEIN-STATION	CHIR. INTENSIV-STATION
DUPONT	1969	1.2	
	1971	1.0	
BODEY	1974	2.5 (Karzinom) 8.4 (Lymphom) 45.0 (Leukämie)	
McGOWAN	1974	1.39	
McCABE	1976	1.0	
WITTE	1979		6.8
MEAKINS	1980		14.4
ALLGÖWER	1980		8.3 (Polytr.)
ZILKENS	1981		10.0
DASCHNER	1981	0.6	5.0

Tabelle 2: Letalität der Sepsis nach Operationen (in %)
(Literaturübersicht)

AUTOR		SEPSIS	SEPT. SCHOCK
McCABE	1962	42	> 80
HODGIN	1965	26-70	
FINLAND	1970	45	
BRYANT	1971	41	63
KLUGE	1973	47	
McGOWAN	1974	42	
LITTON	1975	23-65	74-92
	1975		> 70
LEDINGHAM	1978	47-71	
WITTE	1979	71	94
ALLGÖWER	1980	65 (Polytr.)	
ZILKENS	1981		50-60
DASCHNER	1981	33.3	

Die Gesamtletalität der Sepsis beträgt zwischen 50 und 70%, im septischen Schock zwischen 50 und 90% (Tabelle 2), d.h. die Sterblichkeit ist gegenüber früheren Jahren unverändert hoch.

1.2 Pathophysiologie der körpereigenen Abwehr

Durch die Antibiotikatherapie konnte das Problem der nosocomialen Infektionen nicht gelöst werden (11, 127). Um festzustellen, ob Faktoren der humoralen Infektabwehr zu therapeutischen Fortschritten führen können, muß zunächst deren Wertigkeit im Rahmen der körpereigenen antibakteriellen Abwehr erörtert werden (4,88,112).

In Tabelle 3 ist eine Übersicht über die relevanten Mechanismen gegeben. Die Trennung in humorale und zelluläre Faktoren ist nur zur systematischen Vereinfachung beibehalten, obwohl die Systeme vielfältig ineinandergreifen. Das wichtigste Abwehrorgan gegen Bakterien sind die phagozytierenden Zellen, d.h. die polymorphkernigen Granulozyten (PMN) (2,3,4,5,43,82, 112,180,185) und die mobilen (Monozyten) bzw. ortsständigen (früher "RES"-Zellen) Zellen des mono-nukleär-phagozytierenden Systems (59).

Die Rolle der spezifischen Antikörper im Rahmen dieses zentralen Abwehrmechanismus, nämlich der Phagozytose und der intrazellulären Keimabtötung, läßt sich am besten erkennen, wenn man die einzelnen Schritte dieser Vorgänge nacheinander betrachtet:

a) Chemotaxis:

PMN-Leukozyten und Makrophagen haben die Fähigkeit, sich aktiv in Richtung eines Konzentrationsanstiegs eines löslichen Mediators zu bewegen. Als potenteste Chemotaxine sind der aktivierte Hagemann Faktor (F.XIIa), die Komplementfaktoren C 3a und C 5a (158,189), sowie neuerdings der Arachidonsäuremetabolit Leukotrien B₄ (196) bekannt.

b) Bakterienadhärenz an den Phagozyten:

Zur Anheftung des Bakteriums an die Zellmembran des Phagozyten enthalten PMN-Leukozyten und Makrophagen an ihrer Oberfläche C 3b-Rezeptoren (102). Eine optimale Phagozytose erfordert also zunächst die Anlagerung von Komplementfaktor C 3b an den zu phagozytierenden Antigen-Antikörper-Komplex, um den ersten Schritt der Phagozytose, die Adhärenz an den Granulozyten, vollziehen zu können.

c) Ingestion in den Phagozyten:

Zur Aufnahme in den Phagozyten muß das Bakterium an seiner Oberfläche gleichmäßig mit IgG besetzt sein. GRIFFIN et al. (67) sowie BIANCO (22) haben nachgewiesen, daß PMN-Leukozyten und Makrophagen nur dann Bakterien intrazellulär aufnehmen, wenn die IgG-Fc-Rezeptoren ihrer Zellmembran mit den freien Fc-Teilen der antikörperbesetzten Bakterien reagieren können. Sie konnten sogar zeigen, daß unvollständiger IgG-Besatz eines Bakteriums die Ingestion stoppt.

d) Opsonierung:

Als Opsonierung wird die Vorbereitung eines Antigens für die Aufnahme in die Freßzelle bezeichnet. Aus den vorangehend geschilderten Mechanismen geht hervor, daß die Reaktion des Bakteriums mit seinem spezifischen und vollständigen (Fc-haltigen) Antikörper die optimale Voraussetzung für die Phagozytose darstellt. Durch diese Antigen-Antikörper-Reaktion wird über den klassischen Weg der Komplementaktivierung C 3b gebildet und an den Komplex angelagert (113,154,184). Damit sind Adhäsion und Aufnahme in die Zelle möglich.

Für IgM sind Rezeptoren auf Phagozyten nicht nachgewiesen. Da aber auch IgM nach Reaktion mit Antigen Komplement aktiviert, wird auch an diesen Komplex C 3b angelagert. MENZEL (113,114,

115) konnte zeigen, daß IgM zusammen mit Komplement in vitro ebenfalls eine gute antibakterielle Wirksamkeit hat. Diese membrangebundene Bakterizidie erklärt sich daraus, daß schon bei Adhäsion eines Immunkomplexes an die PMN-Leukozyten-Membran bakterizide Substanzen aus den Granula der Zellen (z.B. Myeloperoxidase, Elastase, H_2O_2) in die Umgebung abgegeben werden.

Darüberhinaus ist auch Bakterizidie ohne zelluläre Beteiligung bekannt (80). Hierbei spielen die terminalen Komplementfaktoren C6 - C9 nach Antigen-Antikörper-Reaktion die Rolle des lysierenden Agens. Die Wertigkeit dieses Mechanismus für die antibakterielle Abwehr ist aber umstritten (115).

e) Intrazelluläre Bakterizidie:

Die intrazelluläre Bakterizidie ist alleine von der Konzentration bakteriotoxischer Stoffe in den Phagozyten, nicht von spezifischen Antikörpern abhängig. Es handelt sich um Bestandteile der spezifischen und azurophilen Granula sowie um Stoffwechselprodukte. Mit der Einstülpung der Zellmembran der PMN-Leukozyten zur Bildung einer Vakuole werden Oxygenierungsvorgänge in der ansonsten "ruhenden" Zelle aktiviert ("metabolic burst") (109). Damit werden die O_2 -verbrauchenden Reaktionen der Bakterizidie (Myeloperoxidase, H_2O_2 , Superoxyd-Anion und Hydroxyl-Radikal) in Gang gesetzt. Als O_2 -unabhängige bakterizide Substanzen gelten die Granulabestandteile Lysozym, Lactoferrin sowie die sauren und neutralen Proteinasen (185).

Nach Operationen und Traumen sowie bei bakteriellen Infektionen (1,2,7,11,79,99,111,127) sind erworbene Störungen der Chemotaxis (190), der Opsonierung und Phagozytose (6,8,24,51, 152,153) sowie der intrazellulären Bakterizidie (2,92) bekannt. Zur Therapie dieser Störungen sind heute grundsätzlich spezifische und unspezifische Opsonine sowie der Ersatz von Granulozyten verfügbar.

Granulozytentransfusionen sind aus vielerlei Gründen zur Routinetherapie noch nicht geeignet (2,27,111).

Die humorale Abwehr ist durch Hypogammaglobulinämie und gestörte Opsonierungsfähigkeit des Blutplasmas beeinträchtigt (6,23,139,144,190), einer der wichtigsten Gründe für die Dysfunktion der neutrophilen Granulozyten während Bakteriämien (184,190). Die gestörte Phagozytose kann in diesen Fällen in vitro durch Zusatz von Gammaglobulin normalisiert werden (116, 184).

Deshalb war es ein wesentliches Ziel unserer Untersuchungen, durch Zugabe eines heute verfügbaren Präparats den klinischen Effekt einer verbesserten Phagozytose im postoperativen Verlauf zu prüfen.

Tabelle 3: Körpereigene antibakterielle Abwehr

I. Humorale Mechanismen	Funktion
a) spezifisch:	
Antikörper	Opsonierung
IgG, IgA, IgM	(Antigenerkennung, Ingestion)
b) unspezifisch:	
Komplementfaktoren:	
C 3a, C5a	Leukotaxine, Anaphylatoxine
C 3b	Adhäsion an Granuloz.
C 5b 6 7 8 9	Lyse v. Zellmembranen
CRP, Fibronektin	Opsonierung
F XIIa	Leukotaxin
Leukotrien B4	Chemotaxis
II. Zelluläre Mechanismen	
a) spezifisch:	
T-Lymphozyten	Zytotoxizität
B-Lymphozyten	Antikörpersynthese
b) unspezifisch:	
polymorphkernige	Phagozytose,
Granulozyten	Bakterizidie
mononucleär-	Phagozytose,
phagozytierende Zellen	Bakterizidie
(RES)	

1.3 Therapie von Infektionen mit Gammaglobulinen

1.3.1 Historische Entwicklung

Im Jahr 1890 legte E. v. BEHRING mit der Anwendung eines xeno-genen Antidiphtherieserums vom Schaf den Grundstein zur passiven Immunisierungsbehandlung (21). Sensibilisierungser-scheinungen gegen das artfremde Eiweiß verhinderten eine Ver-breitung dieser Therapie. Die in der Folgezeit gegen zahlreiche bakterielle Antigene und tierische Gifte entwickelten xeno-genen Antiseren konnten aus den gleichen Gründen nur sehr be-schränkt verwendet werden.

Mit Hilfe des von COHN (119,146) eingeführten Fraktionierungs-verfahrens konnten erstmals menschliche Gammaglobuline aus dem Serum isoliert werden. Mit dem intramuskulär (i.m.) applizier-baren Präparat erzielte STOKES (179) erste Erfolge in der Infektionsbekämpfung von Viruserkrankungen wie Masern und in-fektiöser Hepatitis.

Als BRUTON (28) im Jahr 1952 das angeborene Fehlen der Serum-Gammaglobuline bei Kindern als Ursache für rezidivierende bak-terielle Infektionen erkannte und mit Gammaglobulin behandel-te, bestätigte sich klinisch, daß die Gammaglobulinfraction alle Antikörpereigenschaften des menschlichen Serums enthält. Es zeigte sich, daß bei Patienten mit angeborenem Antikörper-mangelsyndrom (AMS) durch Anwendung von Gammaglobulin bakteri-elle Infektionen verhindert oder behandelt werden konnten (15, 72, 172, 187). Bei bakteriellen Infektionen ohne zugrundeliegen-des AMS waren ähnliche Erfolge jedoch nicht zu erzielen (18). Die ab 1950 einsetzende intensive physikalisch-chemische und immunologische Erforschung der Immunglobuline ergab, daß die intramuskuläre Injektion von Standardgammaglobulin aus folgen-den Gründen nicht für die antibakterielle Therapie am "Normal-patienten" geeignet war:

- a) es müssen erheblich größere Antikörpermengen zugeführt werden, als dies bei i.m. Applikation möglich ist (18, 150),
- b) nach i.m. Injektion wird der maximale Serumspiegel von nur 30% der applizierten Dosis frühestens am 4. Tag nach Injektion erreicht (18,104,164),
- c) die i.m. Injektion ist schmerzhaft und bei hämorrhagischer Diathese kontraindiziert.

Da Standardgammaglobulin bei intravenöser Gabe durch unspezifische Komplementaktivierung anaphylaktoide Reaktionen auslöst (32,150), mußten zur intravenösen Applikation Präparate entwickelt werden, die dem Patienten gefahrlos zu infundieren waren.

1.3.2 Biologische Eigenschaften der Gammaglobuline.

Bevor auf die heute verfügbaren Präparate eingegangen wird, sollen kurz die heutigen Kenntnisse über Aufbau und Funktion der für die antibakterielle Abwehr relevanten menschlichen Immunglobuline umrissen werden, soweit dies in 1.2 noch nicht geschah (s. Tab. 4, Abb. 1). IgG stellt mit einer mittleren Serumkonzentration von 1200 mg% den Hauptteil der Serumimmunglobuline dar (188). Die Gesamtmenge an IgG beträgt normalerweise 1 gr pro kg Körpergewicht, wovon ca. 50% intravasal zirkulieren (66,188). Aus der Serumhalbwertszeit von etwa 20 Tagen läßt sich eine Abbaurate von täglich 3,5%, also ca. 2,5 gr errechnen (168,188). Durch eine entsprechende Neusynthese wird beim Gesunden ein Gleichgewicht aufrechterhalten (168,188). Die vier Subklassen des IgG (IgG 1 - 4) unterscheiden sich strukturell nur sehr gering in der Aminosäuresequenz der schweren Ketten (119,188), daraus resultieren jedoch Unterschiede in den biologischen Funktionen:

Tabelle 4: Einteilung der nativen Antikörper

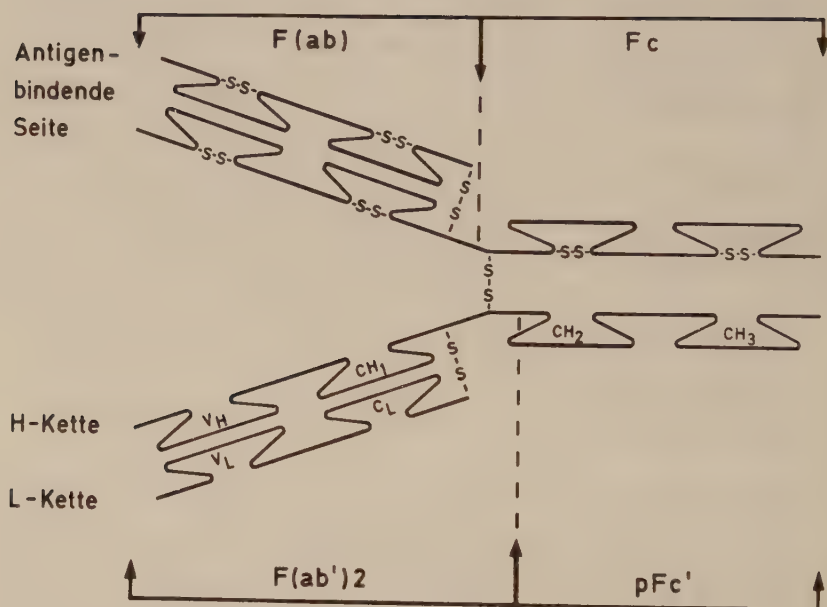
AK - Klasse	IgG				IgA		IgM
Subklasse	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	
Serumkonz. (mg%)	800	400	100	40	200	20	150
Mol.Gew. (x1000)	150	150	150	150	150-500		900
Sedimentations- konstante (S)	7	7	7	7	7-15		19
Halbwertszeit (Tage)	23	23	16	23	6		5
Komplement- aktivierung (C1)	++	+	++	-	-		+
Bindung an							
Makrophagen	++	+	++	+-	-		-
Granulozyten			+	+	-		-
(nach 119,188)							

Spezifische Komplementaktivierung über C1 zeigen IgG1, IgG2, IgG3 und IgM, über C3 ("alternate pathway") IgG1, IgG2, IgG3, IgA und schwächer auch IgG4. Bindung an PMN und Makrophagen (Opsonierung) zeigen im wesentlichen nur IgG1 und IgG3 (119), auch die Komplementaktivierung ist bei IgG2 und IgG4 wesentlich schwächer ausgeprägt.

IgA ist strukturell dem IgG vergleichbar und wird vornehmlich in Schleimhautsekreten nachgewiesen, es besitzt derzeit noch keine gesicherte therapeutische Bedeutung.

Abbildung 1:

IgG-Molekül



IgM ist mit einem Molekulargewicht von ca. 900 000 ein Pentamer des IgG (188). Es ist als Akutphasenantikörper nach erstmaligem Antigenkontakt schon nach 48 Stunden im Serum nachweisbar (188). IgM weist aber nur in Gegenwart von Komplement eine dem IgG vergleichbare Opsonierungsfähigkeit auf (114, 154).

1.3.3 Eigenschaften heute verfügbarer Immunglobulin-Präparate

a) i.m. Präparate:

Standardgammaglobulin wird heute aus einem Pool von mindestens 1000 Spendern (Poolplasma) gewonnen (119), anteilmäßig sind also alle Antikörper der Spenderpopulation enthalten (192). Zur Anwendung kommt eine 16% Lösung. Als gesicherte Indikation gilt lediglich noch die Prophylaxe der Hepatitis A.

Durch Selektion von Spendern mit besonders hohen spezifischen Antikörpertitern - sei es nach Erkrankung oder aktiver Immunisierung - entstehen spezielle Hyperimmunglobuline, die bei entsprechender Indikation erheblich wirksamer sind (85). Tabelle 5 gibt eine Übersicht über zur Zeit verfügbare Präparate (68,76,126,129,171). Hier sind in Zukunft sicherlich weitere Präparate zu erwarten.

Die durch Cohn'sche Fraktionierung gewonnenen i.m. Präparate führen bei i.v.-Applikation durch unspezifische Komplementaktivierung, d.h. ohne Antigenkontakt, zu anaphylaktoiden Reaktionen (16,32). Hierbei scheint dem Fc-Ende des Moleküls eine entscheidende Rolle zuzukommen (16,18,57,160). Durch verschiedene chemische oder physikalische Manipulationen am Fc-Teil wurde deshalb versucht, die unspezifische Komplementaktivierung zu verhindern und somit i.v. verträgliche Präparate herzustellen.

Tabelle 5:

Indikationen für i.m. Gammaglobulin

STANDARD-GAMMAGLOBULIN:

Prophylaxe d. infektiösen Hepatitis (A)

HYPERIMMUNGLOBULINE:

gesicherte Indikationen:

Tetanus

Tollwut

Hepatitis B

Anti - D (Rh-O)

fragliche Indikationen:

Vaccinia

Röteln

Masern

Pertussis

Mumps

Varizellen - Zoster

Frühsummerliche Meningo-Enzephalitis

(nach 68,76,126,129,171)

b) i.v.-Präparate:

Nach Art der Vorbehandlung unterscheidet man Präparate mit gespaltenen IgG Molekülen und solche mit kompletten Molekülen, deren Fc-Anteil in unterschiedlicher Weise in seiner Konfiguration verändert wurde.

Ungespaltene IgG-Präparate ohne oder mit nur geringer anti-komplementärer Aktivität erhält man durch Säurebehandlung bei pH 4 (17,18,70,73) oder chemische Stabilisierung mit β -Propiolacton (176,178).

Verschiedene Adsorptions- und Fällungsverfahren, z.B. mit Kohle (174) oder Polyäthylenglykol und Hydroxyäthylstärke (147) ergeben ungespaltene Präparate mit teilweise hoher antikomplementärer Aktivität (177). Die ungespaltenen Präparate enthalten IgG mit einer Sedimentationskonstanten von 7 S. Man kann unterschiedliche Anteile von monomerem IgG und IgG-Polymeren nachweisen, die Serumhalbwertszeit bleibt weitgehend erhalten.

Durch fermentative Spaltung des IgG mit Pepsin (149,151) oder Plasmin (14,157) werden Fragmente des Gammaglobulinmoleküls gewonnen:

Bei der Pepsinbehandlung entstehen $F(ab')_2$ -, bei der Plasminbehandlung $F(ab)$ - und Fc-Fragmente, wobei die Subklassen IgG2 und IgG4 teilweise ungespalten bleiben (14,160,161).

Das sulfonierte Gammaglobulinpräparat ist erst seit kurzem in Deutschland im Handel, es handelt sich um ein längsgespaltenes IgG-Molekül (42,105,118).

Alle Präparate enthalten Spuren von IgA und IgM (177).

Besondere Unterschiede zwischen ungespaltenen (7 S) und gespaltenen GG-Präparaten bestehen im Eliminationsverhalten:

Gespaltene Moleküle haben eine stark verkürzte Serumhalbwertszeit je nach Bestimmungsmethodik von 2 bis 24 Stunden (18,25, 81,90,135). F(ab')₂- und F(ab)- Fragmente werden mit Halbwertszeiten von 10-12 Std. ausgeschieden (165). Das Fc-Fragment hat eine etwas längere Halbwertszeit von ca. 9 Tagen. Bei der Beurteilung des Plasmin-gespaltenen Präparats muß besonders zwischen den intakten Subklassen und den Eigenschaften der Fragmente differenziert werden (14,162). Die am Menschen gemessenen Halbwertszeiten entsprechen im wesentlichen den tierexperimentellen Ergebnissen (121,133,134,155,167,168). Die raschere Elimination der gespaltenen Präparate beruht auf einer erheblich beschleunigten Ausscheidung der Fragmente durch die Niere (25,47,155,169).

Eine gegenüber den 7S-Molekülen manchmal angeführte bevorzugte intrazelluläre Anreicherung von F(ab)₂-Fragmenten (186) konnte am Menschen nicht bestätigt werden (20) und scheidet als Ursache für die extrem verkürzte Halbwertszeit aus.

Tabelle 6:

Eigenschaften der GG-Präparate

	% Anteil							biolog. Funktionen		
	Polymere 11,15,19 S	IgG 7 S	F(ab') ₂ 5,3 S	Fab/Fc 3,8 S	pFc 2,6 S	H- Ketten	L- Ketten	stabil für i.v.	unspez. Kompl.	spez. Kompl. C1
<u>St. GG</u>	15-20	80-85	-	-	-	-	-	Ø	+	+
<u>i.v. GG</u>										
<u>ungespaltene GG :</u>										
β - Propiolacton	5	95	-	-	-	-	-	+	Ø	+
pH - 4	10-15	85-95	-	-	-	-	-	±	±	±
PEG/HES	5-10	90-95	-	-	-	-	-	±	±	±
<u>gespaltene GG :</u>										
Pepsin	-	5	85	5	5	-	-	+	Ø	Ø
Plasmin	-	35°	-	65	-	-	-	+	Ø	Ø
Sulfoniert	-	15	-	-	-	60	25	?	±	Ø

•
IgG2
IgG4

Biologische Halbwertszeiten

unterschiedlicher GG - Präparationen

Plasmin - Papainspaltung	F(ab)	2-6	Std.
Pepsinspaltung	F(ab) ₂	18-24	Std.
β - Propiolacton	IgG	15	Tage
Standard - GG	IgG	17.5 - 22	Tage

JANEWAY (1968) , BARANDUN (1964 , 1976)

1.3.4 Experimentelle Erfahrungen mit Immunglobulin-Therapie

Wie schon erörtert, hängen die wesentlichen biologischen Funktionen von der intakten Molekülstruktur ab. Theoretisch erscheint eine Spaltung des Moleküls daher wenig sinnvoll. Tatsächlich konnten verschiedene Autoren experimentell in vitro deutliche Unterschiede zwischen 7S-IgG und den Fragmenten bezüglich Phagozytose und Opsonierung feststellen (49,65,83,125,166). Ungespaltenes IgG scheint durchwegs wirksamer zu sein als die Fragmente (173,174,175,184), durch Vorbehandlung mit F(ab')₂-Fragmenten konnte sogar eine kompetitive Hemmung der Bakterienabtötung aufgezeigt werden (50,67).

Natives oder peptisch-gespaltenes IgG verbesserte die Keimelimination durch Makrophagen gegenüber Normalserum, die Wirkung hing vom Vorhandensein der bivalenten Bindungsfähigkeit des Antikörpermoleküls ab (12).

Die tierexperimentelle Prüfung der Wirksamkeit erbrachte uneinheitliche und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Standardgammaglobulin in Kombination mit Antibiotika war im Mäuseschutzversuch nur bei Vorhandensein spezifischer Antikörper wirksam und nur bei niedrigen Bakterienkeimzahlen (55, 56,78,131). Im Wachstumshemmversuch in Hühnerembryoblastengewebekulturen konnte bei Verwendung bakterizider Antibiotika kein zusätzlicher Effekt durch Hinzugabe von Standardgammaglobulin beobachtet werden, bei bakteriostatischen oder nicht selektiv wirksamen Antibiotika ein potenzierender Effekt, der bei hohem spezifischem Antikörpergehalt des Präparats noch ausgeprägter war (194).

β-Propiolacton-stabilisiertes IgG war bei Gabe 12 Std. vor Infektion im subletalen Mäuseinfektionsmodell dem pepsin-gespaltenen Präparat überlegen, bei Gabe 12 Std. nach erfolgter Infektion oder bereits bestehender septischer Allgemeininfek-

tion waren beide Präparate wirkungslos (182). Im Mausversuch mit sieben antigen-differenten Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa* war die Wirkung des β -Propiolacton-IgG unabhängig vom Gehalt an spezifischen Antikörpern nachweisbar und wurde auf unspezifische Opsonisation zurückgeführt (41). Standard-GG und pepsin-gespaltenes GG wirkten gegen *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* und *Pseudomonas aeruginosa* nur bei niedrigen Keimzahlen (138). Die im Mäuseversuch angewandten GG-Dosierungen reichten von 125mg/kg bis 2,5gr/kg, wobei die angewandte intraperitoneale oder intramuskuläre Gabe derart hoher Mengen von xenogenem GG wegen der unsicheren und verzögerten Resorption (104,164) nicht mit der i.v. Applikation beim Menschen vergleichbar erscheint.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß vorwiegend gegen grampositive Erreger bei niedrigen Infektionskeimzahlen und frühzeitiger Gabe des GG ein Effekt gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich und dürfen wegen der hohen Dosierung im xenogenen System nicht ohne weiteres auf die Anwendung am Menschen übertragen werden.

1.3.5 Klinische Erfahrungen mit Immunglobulin-Therapie

Die Indikation zur Prophylaxe und Therapie vieler viraler Erkrankungen mit Standard- oder Hyperimmunglobulin (s. Tab.6) erscheint gesichert (18,19,68,120,126,129,143).

Die Verträglichkeit der i.v.-Präparate ist im allgemeinen gut, obwohl Unterschiede zwischen den einzelnen Lösungen bestehen (18,71). Vereinzelt schwere Reaktionen wurden bei immundefizienten Patienten beschrieben (16,18,70).

Pathogenetisch ursächlich ist neben Proteinaggregaten die Existenz von Anti-IgA-Antikörpern im Serum von Patienten mit IgA-Mangelsyndrom (71,91,137), die mit dem in allen i.v.-Präpara-

ten in Spuren vorhandenen IgA (ca. 50mg / 5gr Protein) reagieren (177).

Relativ häufiger werden Fieberreaktionen nach Applikation von PEG-HES-Gammaglobulin beobachtet, die von den Herstellern im Sinne einer Herxheimerreaktion gedeutet werden (147), und als positives Zeichen einer klinischen Wirksamkeit angesehen werden sollen.

Die Vielzahl von Fallberichten erfolgreicher Therapieversuche scheint auch die Wirksamkeit von i.v.-Gammaglobulin bei bakteriellen Infektionen des Menschen zu beweisen (15,44,60,70,72, 95,187,191).

Trotzdem ist die Anwendung bei Fehlen eines kongenitalen AMS umstritten (17,18,19,68, 85,126,129).

1.4 Ziele der vorliegenden Untersuchung

An einem ausgewählten Patientengut mit erfahrungsgemäß hohem Risiko postoperativer Infektionen sollte in einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie versucht werden, die Wirksamkeit eines heute gebräuchlichen i.v.-IgG-Konzentrats klinisch zu belegen.

Als wesentliches Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit des Präparats galt eine statistisch gesicherte Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrads postoperativer Infektionen.

Speziell stellten sich folgende Fragen:

- 1.) Wie verhalten sich die IgG-, IgA- und IgM-Konzentrationen nach definierten, langdauernden Operationen?
- 2.) Wie werden die Konzentrationen durch therapeutischen Ersatz beeinflusst?
- 3.) Gibt es Anzeichen für eine Suppression der körpereigenen Antikörpersynthese nach hochdosierter Gabe von Immunglobulinkonzentrat?
- 4.) Wie verhalten sich die Immunglobulinspiegel bei Auftreten postoperativer Infektionen?
- 5.) Ist eine therapeutische Wirksamkeit von i.v.-Gammaglobulin gegen postoperative bakterielle Infektionen nachweisbar?

2. KLINISCHE STUDIE

2.1 Auswahl des Präparats

Auf Grund der geschilderten biologischen Eigenschaften, einer dem nativen IgG entsprechenden Halbwertszeit und der von GRIF-FIN (67) beschriebenen Opsonierungsaktivität mußte zur Beantwortung der gestellten Fragen ein Fc-haltiges 7S-IgG-Präparat verwendet werden. Das β -Propiolacton behandelte Präparat (IN-TRAGLOBIN^R, Fa. BIOTEST, Frankfurt/Main) wurde deshalb gewählt, da dieses Präparat bereits seit 10 Jahren klinisch verabreicht wurde, ohne daß wesentliche anaphylaktoide Sofortreaktionen oder eine Spätsensibilisierung nachweisbar waren. Die Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen wurde mit 0,01%, also der Frequenz bei Anwendung von Humanalbumin (132, 136) angegeben.

2.2 Dosierung und Anwendungsform

Nach operativen Eingriffen wurden Abfälle des Serum-IgG-Spiegels von 12 - 40% beschrieben und daraus auf eine Schwächung der körpereigenen Abwehrfunktionen geschlossen (9,31,45,48,58, 62,163,183). Bei Auftreten einer postoperativen Sepsis fand man ebenfalls Hypo- und Dysgammaglobulinämien (45,48) als wesentliche Ursache einer verminderten Opsonierungsfähigkeit.

Da bisher keine entsprechenden Untersuchungen vorlagen, waren wir auf die folgenden theoretischen Überlegungen angewiesen, um die geeignete Dosierung von IgG-Konzentrat für die Studie zu ermitteln:

Der intravasale IgG-Pool beträgt 0,51 gr/kg Körpergewicht (188). Aus den oben genannten Daten und früheren klinischen Untersuchungen (48) konnte von einem intraoperativen Abfall der intravasalen IgG-Konzentration von 30% ausgegangen werden.

Dieser Abfall entspräche bei einem mittleren Körpergewicht von 70 kg und konstantem Plasmavolumen einem rechnerischen Verlust von ca. 11 gr IgG. Berücksichtigt man, daß nur ca. 50% des gesamten IgG-Pools intravasal zirkulieren (188), wäre ein totaler Verlust von ca. 20 gr IgG im Verlauf großer Operationen anzunehmen.

Auf Grund dieser Überlegungen wurde für diese Studie die damals ungewöhnlich hohe Dosierung von 20gr. IgG für die Therapiegruppe C festgelegt.

Für die zweite Therapiegruppe B wurde die Dosierung gewählt, die in der Literatur als übliche Dosis bei septischen Erkrankungen angegeben wurde, nämlich 2,5gr. (19,120,74).

Die Kontrollgruppe A erhielt eine entsprechende Menge an Humanalbumin 5% zum gleichen Zeitpunkt infundiert.

Das Therapieschema ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7:

Therapieschema für die Gruppen A, B und C.

INFUSIONSBEGINN

	1. pop-Tag 8-9 Uhr	2. pop-Tag 8-9 Uhr
Gr. A	200 ml HA 5 %	200 ml HA 5 %
Gr. B	2,5 gr INTRAGLOBIN ^R i.v.	200 ml HA 5 %
Gr. C	10 gr INTRAGLOBIN ^R i.v.	10 gr INTRAGLOBIN ^R i.v.

Die IgG-Infusion wurde nach der diagnostischen Blutentnahme am ersten postoperativen Tag begonnen. Die Infusionsdauer betrug eine Stunde für 200ml = 10gr IgG. Die Infusion erfolgte in jedem Fall auf der Intensivstation über zentrale Venenkatheter unter Kontrolle von Pulsfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Temperatur sowie subjektiven Zeichen einer Unverträglichkeitsreaktion wie Übelkeit, Kältegefühl oder Rückenschmerzen.

2.3 Planung, Aufbau und Auswertungsverfahren der Studie

Die statistische Planung und Auswertung der Studie wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. K. SELBMANN vom INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE INFORMATIONSVERARBEITUNG, STATISTIK UND BIOMATHEMATIK der Medizinischen Fakultät der Universität München (ISB, Leitung: Prof. Dr. med. K. ÜBERLA) durchgeführt.

2.3.1 Aufnahmekriterien und Randomisierungsschema

150 konsekutive Patienten der CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK Nußbaumstr. 20, die die in Tab. 8 genannten Eingangskriterien erfüllten, wurden in den Jahren 1976 - 1978 in die Studie aufgenommen.

Gemäß der Anordnung auf dem Operationsplan wurden die Patienten nach einer Zufallseinteilung auf die drei Therapiegruppen randomisiert. Zusätzlich wurde in zwei Altersgruppen (≤ 60 oder > 60 Jahre zur Zeit der Operation) geschichtet, indem zwei entsprechende Randomisierungsschemata zur Anwendung kamen. Mußte ein Patient auf Grund der oben genannten Kriterien nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden, so wurde der nächste aufzunehmende Patient auf den freigewordenen Platz im Randomisierungsschema gesetzt.

Tabelle 8:

AUFNAHME-KRITERIEN

elektiver abdomineller oder thorakaler Eingriff
von mind. 150 min. Dauer.

AUSSCHLUSS-KRITERIEN

präoperative Infektion.

Notfalloperation, Probelaaparotomie.

jegliche GG-Applikation außerhalb der Studie.

Exitus let. oder Verlegung in andere Klinik vor dem 6. post Tag.

Alle Patienten und die behandelnden Ärzte wurden über den Versuchsaufbau und das Versuchsziel informiert und ihr Einverständnis eingeholt. Patienten und Ärzten blieb jedoch die Therapiegruppenzugehörigkeit unbekannt. Eine rasche Entschlüsselung war zwar jederzeit möglich, sie wurde aber nie notwendig.

Mit Ausnahme des Verbots der Applikation zusätzlicher Gamma-globulinpräparate waren die behandelnden Ärzte in der Wahl ihrer Therapie einschließlich der Antibiotikatherapie frei.

Neben den prospektiv festgelegten Untersuchungsparametern wurden alle bekannten Informationen zur Gesamtbeurteilung herangezogen, so auch sämtliche aus speziellem Anlaß durchgeführten diagnostischen Maßnahmen.

Tabelle 9:

Randomisierungsschema

Pat. unter 60 J.		I	Pat. über 60 J.	
fortl. Nr.	Ther. Gr.	I	fortl. Nr.	Ther. Gr.
1	C	I	201	B
2	B	I	202	C
3	A	I	203	A
4	A	I	204	C
5	B	I	205	B
6	C	I	206	A
7	B	I	207	A
8	A	I	208	B
9	C	I	209	C
10	B	I	210	C
11	C	I	211	A
12	A	I	212	B
		I		
usw.		I	usw.	

2.3.2 Statistische Auswertung und Methodik

Zur Auswertung der Studie stand im Rechenzentrum des Klinikums Großhadern als Programm das Dialogsystem "SAVOD-Q" (130,156) zur Verfügung. Aus Datenschutzgründen wurden die Patientendaten ohne Namen auf Lochkarten übertragen und in die Datenverarbeitungsanlage eingegeben. Für die autorisierten Benutzer war eine Fallidentifikation durch Codenummern jederzeit möglich.

Die Prüfung der kontinuierlichen Daten in den drei Behandlungsgruppen erfolgte mittels einfacher Varianzanalyse sowie den Tests von Tukey und Scheffe' (96,140,142). Alle Daten wurden zuvor mittels Histogrammen auf Normalverteilung untersucht. Korrelationen normalverteilter Merkmale wurden mit der linearen Regressionsanalyse und graphischer Darstellung geprüft.

Klassifizierte Merkmale wurden als Kontingenztafeln dargestellt und mit dem CHI-2-Test (94,141) bzw. der 2I-Statistik auf Unabhängigkeit geprüft. Mehrdimensionale Zusammenhänge wurden mittels Testbaumauswertungen (94) analysiert oder nach Eschert-Lienert standardisiert. Gegebenenfalls wurden Kontingenztafeln nach bestimmten Patientenmerkmalen getrennt dargestellt.

Beobachtete Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei zweiseitiger Fragestellung kleiner als 5% war (140).

In den Übersichten der Ergebnisse sind jeweils angegeben:

Der Mittelwert ($\bar{x}$), die Fallzahl (n),
die Standardabweichung (s),
Minimum (Min.) und Maximum (Max.).

In den Graphiken:
der mittlere Fehler der Standardabweichung (s_x).

In den Kontingenztafeln:
die Fallzahl,
ggf. das Signifikanzniveau der Irrtumswahrscheinlichkeit ($2p$)
bei zwei- bzw. einseitiger Fragestellung.

2.3.3 Erfolgskriterien

Wie eingangs geschildert, wurde als Erfolgskriterium für die Wirksamkeit des zu prüfenden Präparats die Verminderung von Häufigkeit und Schweregrad postoperativer Infektionen festgelegt. Aus diesem Grund mußten die Zeichen der lokalen und systemischen Infektion genau definiert und prospektiv festgelegt werden.

Zur Beurteilung der lokalen Infektion wurden die Kriterien des CENTER FOR DISEASE CONTROL (124) angewandt. Folgende lokalen Infektionen wurden erfaßt:

Wundinfektion:

eitrige Exsudation in der Wunde, die eine Eröffnung der Wunde erforderlich macht mit positivem Erregernachweis (>100 000 Keime pro ml)

Intraabdominelle oder intrathorakale Infektion im Operationsgebiet:

eitrige Exsudation aus Drainagen mit positivem Erregernachweis und allgemeinen Infektionszeichen
(Temp. > 38.5, Leukozyten > 15000;
Temp. >38.0 und Leukozyten >12000)

Pneumonie:

röntgenologisch nachweisbare Infiltration,
positiver Erregernachweis im Trachealsekret,
allgemeine Infektionszeichen w.o.

Harnwegsinfekt:

Keimzahl > 100000 im geschlossenen Drainagesystem,
allgemeine Infektionszeichen w.o.

Venenkatheterinfektion:

Rötung oder eitrige Exsudation an der Eintrittsstelle,
positiver Bakteriennachweis,
allgemeine Infektionszeichen w.o.

Als Zeichen systemischer Infektion galten:

Temperaturerhöhung > 38.5 °C (Abb. 2)

Leukozytenzahl > 15000 / μ l
oder < 6000 / μ l

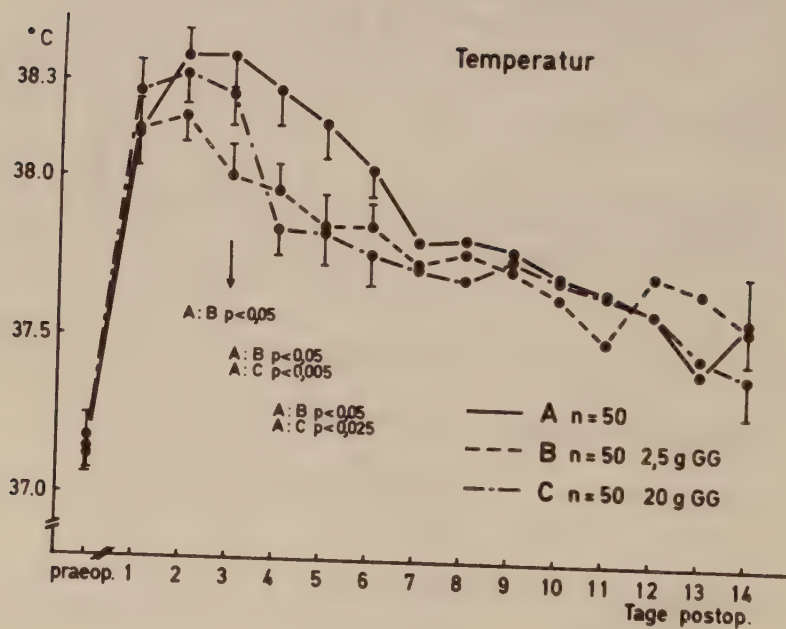
Thrombozytenzahl < 100000 / μ l
oder Abfall > 30 % in 24 h.

positive Blutkultur

qualitativer Nachweis von Fibrinmonomeren

Zunächst wurden die angeführten Infektionen für jeden Patienten einzeln registriert und die Verteilung in den Gruppen auf statistische Unterschiede geprüft. Anschließend wurden lokale und allgemeine Infektionszeichen zusammen nach Dauer und Schweregrad klassifiziert, um zu einem einheitlichen Bewertungsschema zu kommen (s. Tab. 16, 17 im Anh.).

Abbildung 2:



2.4 Patientengut und Ergebnisse der klinischen Untersuchungsparameter.

2.4.1 Diagnosen und Operationen

Um eine Übersicht über die chirurgischen Diagnosen und die durchgeführten Operationen (Tab. 10, 11) zu geben, wurden die vielfältigen detaillierten Beschreibungen nach topographischen und sinngemäßen Gesichtspunkten geordnet und zusammengefaßt. Die Diagnosenübersicht zeigt ein statistisch nicht relevantes Übergewicht der Gruppen B und C an malignen Erkrankungen des Dickdarms, in Gruppe A treten Erkrankungen des oberen Intestinaltrakts etwas vermehrt auf. Dies spiegelt sich wieder in der Übersicht über die durchgeführten Operationen (Tab. 11).

Sämtliche klinischen und laborchemischen Untersuchungen, deren Ergebnisse im folgenden dargestellt sind, wurden vor Beginn der Studie prospektiv festgelegt. Für die klinische Gesamtbeurteilung der einzelnen Patienten wurden daneben die Befunde aller Untersuchungen berücksichtigt, die die behandelnden Ärzte im Einzelfall veranlassten. Wegen ihrer Inhomogenität konnten sie aber nicht im einzelnen statistisch ausgewertet werden.

Tabelle 10:

Diagnosen-Übersicht

Therapiegruppe	A	B	C	Summe

Diagnosen				
Benigne Erkrankungen des Magens, Duodenums, Dünndarms	9	8	2	19
Maligne Erkrankungen des Magens und Dünndarms	6	3	8	17
Benigne Erkrankungen des Dickdarms und Rektums	2	1	3	6
Maligne Erkrankungen des Dickdarms und Rektums	13	19	18	50
Erkrankungen der Gallenwege, des Pankreas u. d. Leber	8	11	8	27
Bauchaortenaneurysma, port. portale Hypertension Nierenarterienstenosen	3	3	3	9
Erkrankungen der Lunge u. des Mediastinums	9	5	8	22
Summe	50	50	50	150
2I - Statistik n. s.				

Tabelle 11:

Operationen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe

Operationen				
Magenresektion, Dünndarmresektion	15	11	10	36
Colonresektion, Rektumresektion (incl. abd.-sacr.)	15	20	21	56
Choledochusrevision Pankreasresektion biliodig. Anastomosen	8	11	8	27
abdominelle Gefäß-OP	3	3	3	9
intrathorakale Eingriffe	9	5	8	22
Summe	50	50	50	150
2I - Statistik n. s.				

2.4.2 Präoperatives Infektionsrisiko

Nach DAVIDSON (40) hängt das postoperative Infektionsrisiko von folgenden Faktoren ab, die in der angegebenen Reihenfolge gleichzeitig einer statistisch gesicherten Rangfolge ihrer Wertigkeit entsprechen:

Faktor	Effekt auf Infektionsrisiko	Signifikanz
pos. bakteriolog. Abstrich aus der Wunde bei OP-Ende	36.4 %	p < 0.001
"cleancontaminated" u. "dirty" Operationen	10.6 %	p < 0.001
Alter > 60 J.	9.1 %	p < 0.001
OP-Dauer > 60 min.	6.9 %	p < 0.001

Wiedergegeben sind die Faktoren, die signifikant und nicht von lokalen Umständen abhängig waren.

Aus diesem Grund wurden die Risikofaktoren, soweit sie erfaßbar waren, auf ihre Gleichverteilung in den drei Therapiegruppen überprüft.

Die Altersverteilung der Patienten zur Zeit der Operation (Tab.1 im Anh.) war in den Therapiegruppen statistisch nicht unterschiedlich, im Mittel mit 54 - 58 Jahren jedoch hoch. Je 23 Patienten pro Gruppe waren über 60 Jahre, ca. 20% aller Patienten sogar über 70 Jahre.

Aus Körpergewicht (Tab. 2 im Anh.) und Größe (Tab. 3 im Anh.) errechneten wir für Männer und Frauen getrennt den Brocaindex (Tab. 4 im Anh.), als Maß für Über- oder Untergewicht.

Männer: Brocaindex (%) =

$$\text{Gewicht (kg)} \times 100 : (\text{Größe (cm)} - 100)$$

Frauen: Brocaindex (%) =

$$\text{Gewicht (kg)} \times 100 : ((\text{Größe (cm)} - 100) \times 0,9)$$

Als weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus, Leberfunktionsstörung (d.h. verminderte Syntheseleistung mit Quickwert < 60%, Serumalbumin < 2,5gr%, Cholinesterase < 800), Über- oder Untergewicht um mehr als 30%, Malignität der Grunderkrankung sowie Lebensalter über 60 Jahre in Tabelle 5 im Anh. aufgeführt.

Auch die Geschlechtsverteilung (Tab. 6 im Anh.) war unauffällig, knapp zwei Drittel aller Patienten waren männlich.

Da für die Entstehung postoperativer Infektionen der Operationstyp eine entscheidende Rolle spielt, wurde eine Einteilung vorgenommen, die erstmals von der National Academy of Science in den USA (124) zur Untersuchung über postoperative Infektion verwendet wurde:

1. clean operations:

Operationen, bei denen kein Hohlorgan eröffnet wurde, keine Bakterien im Operationsgebiet nachweisbar waren und bei denen keine ausgedehnten Hämatome oder Gewebnekrosen entstanden waren, als Gruppe kleinsten Risikos. In unserem Krankengut wurden hier Aortenprothesen, porto-cavale Anastomosen und ähnliche Eingriffe eingeteilt.

2. clean-contaminated operations:

Operationen, bei denen ein Hohlorgan eröffnet wurde, ohne daß Bakterien im Operationsgebiet nachweisbar waren.

3. contaminated operations:

Operationen der Colon- und Rektumchirurgie, nicht eitrige Infektionen anderer Hohlorgane mit positivem Bakteriennachweis, z. B. Gallenwegschirurgie mit bakteriell infizierter Galle.

4. dirty operations:

Operationen im primär eitrig infizierten Gebiet.

Notoperationen bei eitriger Peritonitis oder intraabdominellem Abszeß waren aus der Studie ausgeschlossen.

Wir teilten hier Patienten mit nachgewiesener Frühinsuffizienz der Anastomose ein, da es sich in diesen Fällen um ein operationsbedingtes erhöhtes Infektionsrisiko handelt, das nicht der postoperativen Therapie angelastet werden kann.

Das Ergebnis dieser Klassifizierung zeigt Tab. 12, eine ungleiche Verteilung des operationsbedingten Infektionsrisikos kann für die drei Therapiegruppen nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 12

OPERATIONSTYP

	A	B	C	gesamt

clean				
	8	5	7	20
Aortenprothese				
porto-cavale Anastomose				
Thoraxwandresektion				
clean-contaminated				
	25	24	21	70
Magenresektion				
Roux' Anastomose				
Lobektomie				
contaminated				
	13	15	18	46
Rektumexstirpation				
Dickdarmresektion				
i.o. pos. Bakt. Nachweis				
dirty				
	4	6	4	14
Abszeß im OP-Gebiet				
Frühinsuffizienz				
gesamt Patienten	50	50	50	150

2.4.3 Präoperative Therapie

Die routinemäßige Vorbereitung zur Operation war für alle Patienten gleich. Patienten mit Dickdarmeingriffen wurden zur Darmentkeimung 2 Tage vor der Operation abgeführt und mit nicht resorbierbaren Antibiotika per os (z.B. Neomycin) vorbe-handelt. Am Tag vor der Operation wurde eine Spülbehandlung mit 10 l Ringerlösung durchgeführt. Eine spezifische systemi-sche Kurzzeit-Antibiotikaphylaxe wurde damals nicht ange-wandt. In Tabelle 7 im Anh. sind die schon präoperativ durch-geführte Antibiotika-, Cortison- und Heparin-Medikation sowie die Menge des Erythrozyten- und Albuminersatzes aufgelistet, es bestanden keine Unterschiede in den Therapiegruppen.

2.4.4 Verlauf und Therapie während der Operation

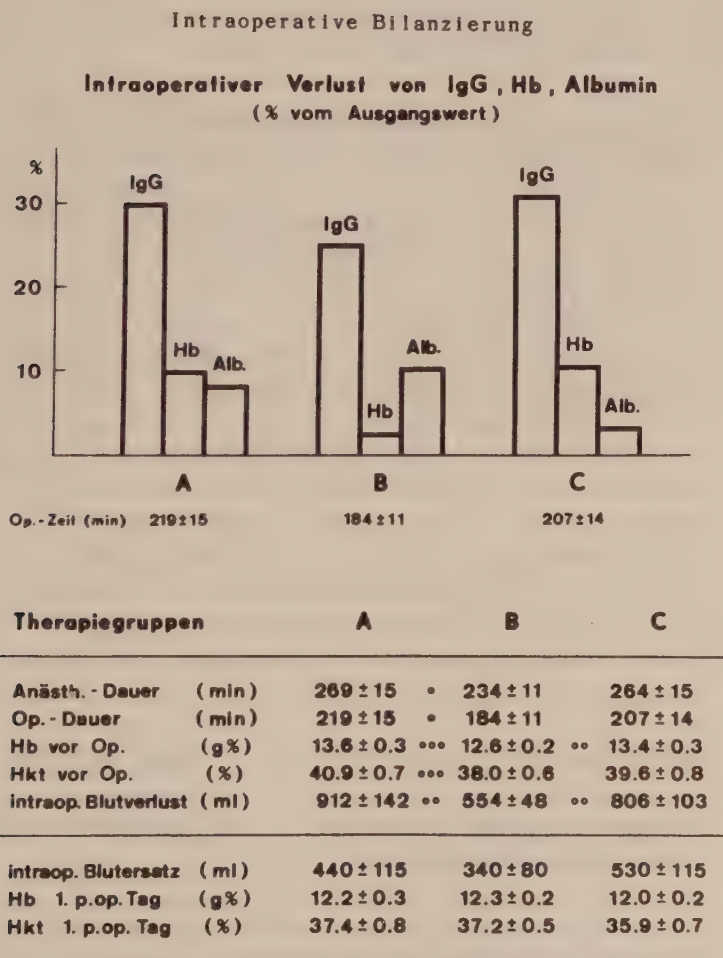
Tabelle 8 im Anh. zeigt die angewendeten Narkoseverfahren. Kombinationsnarkosen wurden zur Intubation mit einem kurzwirk-samen Barbiturat eingeleitet, mit Stickoxydul, Morphinderiva-ten, Neuroleptika und Muskelrelaxantien fortgeführt und unter Antagonisierung der Opiat- und Relaxantienwirkung beendet. Regionale Anästhesieverfahren wurden mit einer oberflächlichen Allgemeinarkose kombiniert. Eine reine Neuroleptanalgesie wurde nur einmal durchgeführt.

Hier sind in Gruppe B (N=35) vermehrt Kombinationsnarkosen ohne Halothan gegenüber A (N=30) und C (N=29). Dieser Unter-schied ist jedoch im CHI-2 Test nicht signifikant auffällig.

Die im Mittel dreistündigen Operationszeiten bestätigen die Schwere des Krankenguts (Tab. 9 im Anh.). Gruppe B weist ge-genüber A und C kürzere Operations- und Anästhesiezeiten auf, der intraoperative Blutverlust in Gruppe B ist signifikant geringer, entsprechend war es der Ersatz an Blut und Eiweiß (Tab.10 im Anh.), so daß die postoperativen Laborwerte für Hb,

Hkt, Gesamteiweiß und Albumin keine Unterschiede zeigten. Eine Übersicht über die intraoperative Bilanzierung gibt Abb.3.

Abbildung 3



• = $p < 0.05$ •• = $p < 0.025$ ••• = $p < 0.0025$

2.4.5 Postoperativer Verlauf

2.4.5.1 Laboruntersuchungen

Die folgenden Laboruntersuchungen wurden prospektiv festgelegt und am Tag vor der Operation (präop) sowie am 1., 2., 3., 8. und 14. postoperativen (pop) Tag bestimmt:

1. Hämoglobin (Tab.28 im Anh.) im Kapillarblut in gr%
(Hämoglobinmeter Fa. Counter Electronics LTD)
2. Hämatokrit (Tab.29 im Anh.) des Kapillarbluts in %
(heparinisierte Mikrohämatokritkapillaren Fa.
Assistent Nr.563)
3. Leukozyten-Zellzahl (Tab.3 im Anh., Abb.4) pro ul
Kapillarblut (Coulter Counter Modell B)
4. Immunglobuline IgG, IgA und IgM (Tab.31-33 im Anh., Abb. 5)
in mg% mit der radialen Immundiffusionstechnik nach
MANCINI (100) unter Verwendung standardisierter
Immundiffusionsplatten (Quantiplate, Fa. BIOTEST,
Frankfurt/Main). Standardreferenzseren der WHO und
Quantitrol-Kontrollseren dienten der zusätzlichen
Kontrolle der mitgelieferten Eichkurven. Die Genauig-
keit der Methode lag bei $\pm 5\%$
5. Gerinnungsstatus präoperativ, am 8. und 14. pop-Tag
 - a) Thrombozyten (Tab.34 im Anh.) pro ul, ausgezählt unter dem
Phasenkontrastmikroskop
 - b) Thromboplastinzeit (Tab.35 im Anh.) nach QUICK unter
Verwendung von Thromborel als Gewebsthromboplastin.

- c) Plasmathrombinzeit (Tab.36 im Anh.) durch Zugabe von standardisiertem Testthrombin zu unverdünntem Citratplasma.
- d) Fibrinogen (Tab.37 im Anh.) in mg% nach CLAUSS (30)
- e) Fibrinmonomernachweis (Tab.38 im Anh.) im Äthanoltest nach GODAL (64)
6. Antikörpertiter (Tab.39-45 im Anh.) gegen bakterielle Antigene präop., am 8. und 14. pop-Tag. Mittels passiver Hämagglutinationsreaktion (122) wurden die Titer gegen Mischantigen folgender grampositiver und gramnegativer Keime bestimmt:
Staphylokokkus aureus, *Streptococcus viridans*,
Streptococcus hämolyticus, *Enterococcon*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas pyocyaneus*, *Escherichia coli*
 Die Titerhöhe wurde nach der Stufe der geometrischen Verdünnungsreihe angegeben, bei der noch eine Agglutination nachweisbar war:

Verdünnungsstufe	Titerstufe
kein Titer	1
1 : 10	2
1 : 20	3
1 : 40	4
1 : 80	5
1 : 160	6
1 : 320	7
1 : 640	8
1 : 1280	9
1 : 2560	10
1 : 5120	11
1 : 10240	12

Sämtliche der nachfolgend aufgeführten Labordaten waren im postoperativen Verlauf von 14 Tagen ohne statistische Unterschiede in den Therapiegruppen:

Hämoglobin (Tab.28 im Anh.)

Hämatokrit (Tab.29 im Anh.)

Gerinnungsstatus: Thrombozyten (Tab.34 im Anh.)

Quick (Tab.35 im Anh.)

Plasmathrombinzeit (Tab.36 im Anh.)

Fibrinogen (Tab.37 im Anh.)

Godal-Test (Tab.38 im Anh.)

Immunglobuline IgA u. IgM (Tab.32-33 im Anh.)

spezifische Antikörpertiter im Mittelwertsvergleich
(Tab.39-45 im Anh.)

Bakterien-Nachweis aus lokalen Infektionsquellen
(Tab.46-53 im Anh.)

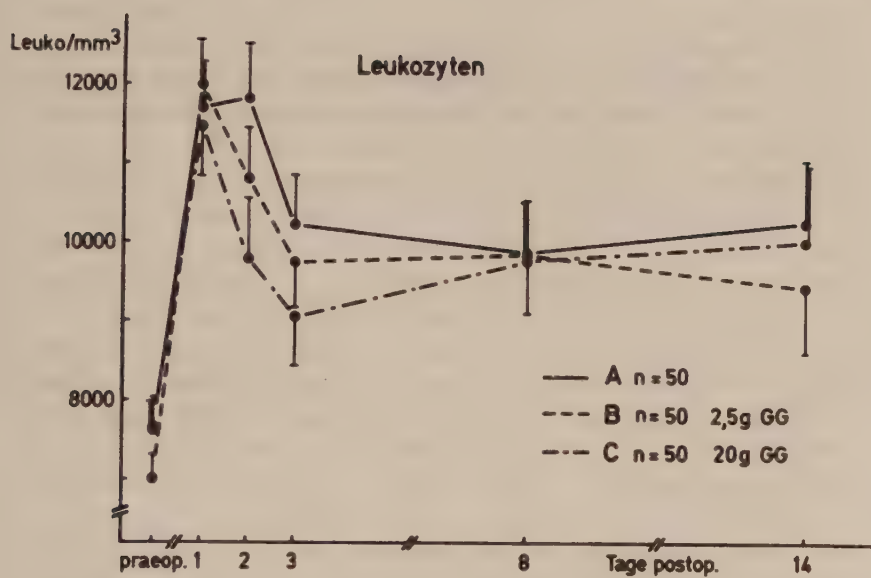
Folgende Laborparameter zeigten signifikante Unterschiede:

Immunglobuline IgG (2. u. 3. pop-Tag)
(Tab.31 im Anh., Abb. 5)

Anstieg-, bzw. Abfall der Antikörpertiter (Abb. 6-7)

Die genaue Beschreibung und Diskussion der Befunde soll im Abschnitt 2.5.3 erfolgen.

Abbildung 4



2.4.5.2 Postoperative Therapie

a) Antibiotika

Die Verwendung von Antibiotika erfolgte ausschließlich zum Zwecke der Therapie, nicht prophylaktisch. Sie wurde nach kliniküblichen Richtlinien durch die behandelnden Kollegen, denen die Gruppenzugehörigkeit der Patienten unbekannt war, nach Keimnachweis und Antibiogramm vorgenommen.

Tab. 20-21 im Anh. geben eine Übersicht über die Art und Häufigkeit der verordneten Antibiotika.

In Gruppe A mußten 27, in Gruppe B 21 und in Gruppe C 23 Patienten behandelt werden. Von diesen Patienten mußten in Gruppe A 37%, in Gruppe B 42% und in Gruppe C 26% nach einem therapiefreien Intervall ein zweites Mal mit Antibiotika behandelt werden.

Die Dauer der ersten Behandlungsphase war in Gruppe A 6.6, in Gruppe B 6.7 und in Gruppe C 8.3 Tage, die Vergleichszahlen für die zweite Behandlungsphase betrug in Gruppe A 6.6, in B 6.7 und in C 8.3 Tage im Mittel.

Die Anzahl der verwendeten Präparate betrug in Gruppe A 71, in B 54 und in C ebenfalls 54.

Alle erfaßten Parameter waren innerhalb der Gruppen statistisch nicht ungleich verteilt.

Die Therapiegruppen B und C waren demnach in der Zahl der Patienten mit Antibiotikatherapie, in der Anzahl der verwendeten Präparate, in der Zahl der Patienten, die einer zweite Behandlungsphase bedurften und in der Behandlungsdauer mit Antibiotika nicht bevorzugt.

b) Infusionstherapie (Tab.22 im Anh.)

Zur postoperativen Infusionstherapie wurden folgende Lösungen verabreicht:

Vollblut

bei Hb-Abfall unter 10.5 g%

Erythrozytenkonzentrat

bei Hb-Abfall unter 10 g% und normalem Gesamteiweiß

Humanalbumin 5%

bei einem Abfall des Serum-Albumin unter 2.5 g%

Vollelektrolyt-Lösungen

nach Bedarf

parenterale Ernährung mit Glucose 20% (30 ml/kgKG/24h)
und Aminosäure-Lsg. 10% (1 g/kgKG/24h)

Wie Tab. 23-24 im Anh. zeigen, benötigten 5 Pat. der Gr. A, 4 Pat. der Gr. B und 11 Pat. der Gr. C mehr als 6 Konserven Blutersatz (à 500ml bzw. 250 ml).

Der Albumin-Ersatz (Tab.25 im Anh.) war in Gr. C (114gr.) im Mittel höher als in Gr. A (85gr.) und Gr. B (91gr.). Dieser Befund ist statistisch nicht signifikant, deutet jedoch auf einen höheren Albuminverlust in Gruppe C gegenüber A und B hin, da Albumin nur nach genauer Bilanzierung des Serumspiegels verabreicht wurde. Eine unterschiedliche kalorische oder Aminosäuresubstitution scheidet aus, da ein identisches Schema für alle Patienten verwendet wurde (Tab.26 im Anh.). Die vorliegenden Unterschiede dürften durch die erhöhte Anzahl von Dickdarmeingriffen in Gr. C bedingt sein, da diese eine längere parenterale Ernährung verlangen.

c) Cortison-Therapie

Auf Grund eines septischen Schocks wurden insgesamt 14 Patienten postoperativ mit Cortison (Tab.27 im Anh.) behandelt. Die Behandlungsdauer betrug maximal 24h, die Dosierung 4 stdl. 1 bis 2 gr. Hydrocortison. Eine statistisch unterschiedliche Verteilung war nicht festzustellen.

2.4.5.3 Postoperative Komplikationen

a) Allgemeine Komplikationen (Tab.11 im Anh.) und Zweiteingriffe (Tab.12 im Anh.)

Tab.11 im Anh. gibt die allgemeinen Komplikationen wieder. Wegen ihrer geringen Anzahl ist eine statistische Aussage nicht möglich.

Cardiale Zwischenfälle wie Herzinfarkt, lebensbedrohliche Arrhythmie traten insgesamt viermal auf (Gr.A: 1, Gr.B: 1, Gr.C: 2). Je einem Patienten der Gruppen A und B mußte ein transvenöser Schrittmacher implantiert werden (Tab.12 im Anh.). In Gruppe A erlitten 2 Patienten einen apoplektischen Insult (Gr.B: 0, Gr.C: 0). Insgesamt nur einmal konnte ein Kontrastmittelzwischenfall mit Schockzustand (in Gr. A) beobachtet werden.

Nachblutungen im OP-Gebiet traten in Gr. A viermal, in Gr. B zweimal, in Gruppe C gar nicht auf. Je 2 Patienten der Gruppen A und B mußten deshalb nachoperiert werden. Ein umgekehrtes Verhalten zeigten die gastrointestinalen Streßblutungen (Gr.A: 1, Gr.B: 2, Gr.C: 4). Je 1 Patient der Gruppen A und B, sowie 2 Patienten der Gruppe C mußten zur Blutstillung laparotomiert werden.

Periphere Thrombosen und Thrombophlebitiden traten bei je 2 Patienten der Gruppen A und B sowie einmal in Gr. C auf. Schwere Lungenembolien wurden nicht beobachtet.

Je 4 Patienten der Gruppen A und C und 3 Patienten in Gruppe B mußten wegen intraabdomineller Infektion (Abszeß, Anastomosensuffizienz) revidiert und drainiert werden.

Ohne Zweiteingriff blieben insgesamt 132 Patienten (Gr.A: 45, Gr.B: 43, Gr.C: 44).

b) Schockindex (Tab.13 im Anh.)

Ein postoperativer Schockzustand

(Schockindex = RR_{syst} : Herzfrequenz > 1,5 über eine Std.) trat während der ersten 14 post-op-Tage insgesamt 27 mal bei 24 Patienten auf. Ohne Schockzustand blieben in Gr.A 41, in Gr.B 45, in Gr.C 40 Patienten. Diese augenscheinliche Besserstellung der Gruppe B ist statistisch jedoch nicht signifikant. Ursache könnten im Vergleich zu A und C weniger ausgedehnte Operationen sein.

c) Letalität (Tab.14-15 im Anh.)

Es verstarben in Gr. A 3 Patienten, in Gr. B 2 Pat. und in Gr. C 6 Pat.. Die Todesursache Infektion bzw. Folgen der Infektion war in den Therapiegruppen gleich verteilt (Gr.A: 3, Gr.B: 2, Gr.C: 3). In Gruppe C verstarben jedoch 2 Patienten an der schweren Blutung und 1 Patient aus cardialer Ursache. Bei diesen Patienten lagen keine oder nur geringgradige Zeichen der lokalen oder Allgemein-Infektion vor, so daß damit die Entstehung weiterer Komplikationen nicht erklärt war.

d) Dauer der stationären Behandlung (Tab.14 im Anh.)

Die Dauer der postoperativen stationären chirurgischen Behandlung ergibt eine geringe Begünstigung der Gruppe B ohne statistische Relevanz.

2.5 Ergebnisse im Sinne der Fragestellung

2.5.1 Intraoperativer Abfall der IgG-Konzentration.

Abb. 5 zeigt den Verlauf der Mittelwertskurven für IgG in den Therapiegruppen B und C und der Kontrollgruppe A. Die Ausgangswerte vor der Operation waren statistisch nicht unterschiedlich

(Gr.A: 1071 ± 58 mg%, Gr.B: 1158 ± 55 mg%,

Gr.C: 1078 ± 44 mg%)

Die Bilanzierung der operativ bedingten Verluste (Abb.3) zeigt für IgG einen Abfall in allen Therapiegruppen um im Mittel 30% (Abfall der Gesamt-Mittelwerte vom Ausgangs-Mittelwert!).

IgA und IgM fallen ebenfalls um 25% bzw. 26% ab.

Tabelle 13

Intraoperativer Abfall der Immunglobuline
(Mittelwerte der Einzelabfälle)

	Gr. A	Gr. B	Gr.C	
IgG	29 %	22.5 %	27 %	n. s.
IgA	27 %	23 %	24 %	n. s.
IgM	30 %	23 %	25 %	n. s.

Der auffallend geringe Abfall in der Gruppe B (22.5%) im Vergleich zu Gr. A (29%) und C (27%) war statistisch nicht signifikant ($2p < 0.20$).

Im Vergleich dazu nahmen die Albumin- und Hämoglobin/Hämatokrit-Konzentrationen maximal um 10% ab.

Die genaue Ursache dieser Verluste wäre nur dann exakt zu deuten, wenn Aussagen über das zirkulierende Blutvolumen und die transkapilläre Durchtrittsrates vorlägen. Der Verdünnungseffekt durch Änderung des Hämatokrits wurde durch die Umrechnung auf die präoperativen Werte abgeglichen.

2.5.2 Ig-Konzentrationen im postoperativen Verlauf

Nach Gabe von 2 x 10 gr IgG-Konzentrat in Gr. C stieg die IgG-Konzentration im Patientenserum signifikant gegenüber der niedrigen Dosierung mit 2.5 gr. IgG in Gr. B und der Kontrollgruppe A an (Abb. 5).

Am 3.pop-Tag waren die Mittelwerte hochsignifikant unterschiedlich (Gr. A: 683 ± 55 mg%, Gr. B: 857 ± 42 mg%, Gr. C: 1044 ± 33 mg%; A:B $p < 0.05$, A:C $p < 0.001$, B:C $p < 0.001$).

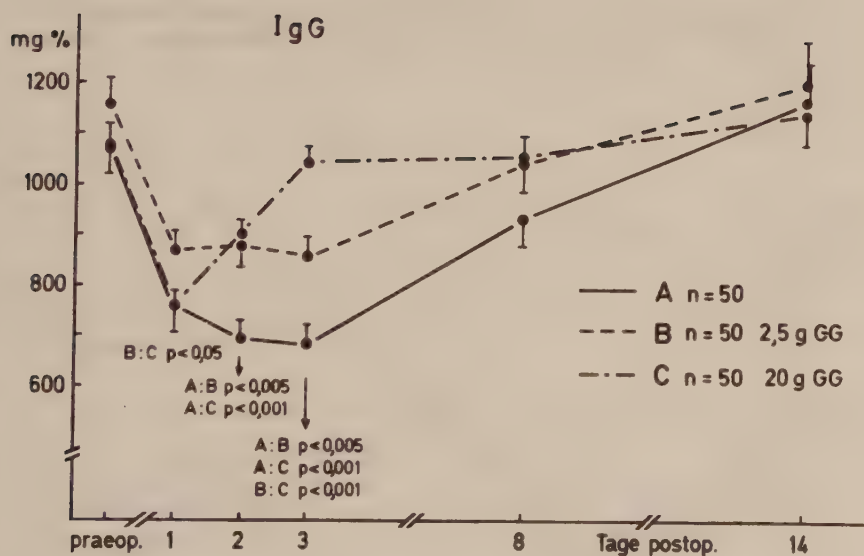
Nach Hochdosissubstitution erfolgte in Gr. C ein geringerer Anstieg der IgG-Konzentration im Vergleich zu den Gruppen A und B.

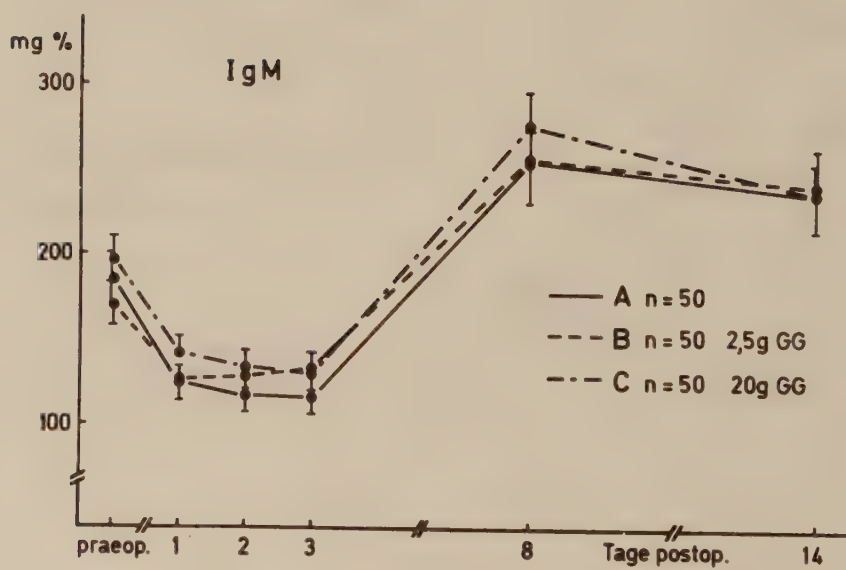
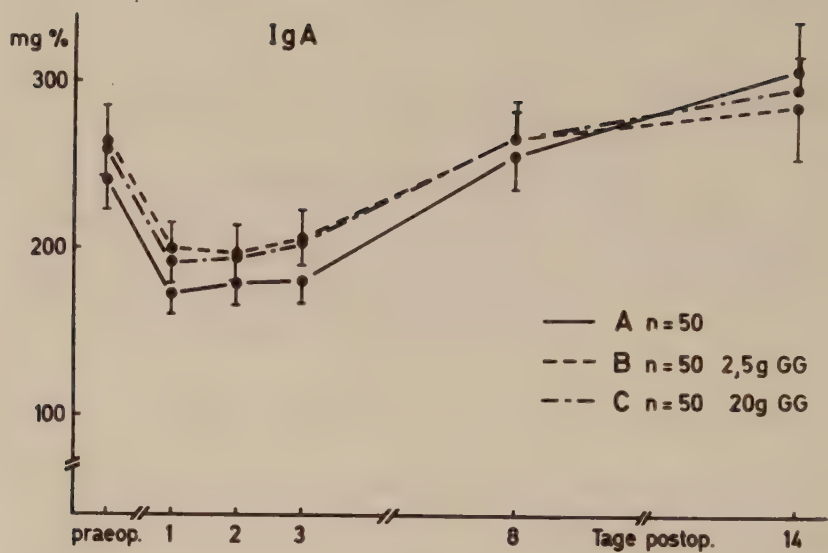
Auffallend ist jedoch in Gr. A ein weiterer Abfall des IgG-Spiegels vom 1. zum 2. pop-Tag und vom 2. zum 3. pop-Tag auf den niedrigsten Wert am 3.pop-Tag (683 mg%).

Dieser in Gruppe A beobachtete weitere Abfall des IgG-Spiegels tritt in der mit 2.5 gr INTRAGLOBIN^R behandelten Gruppe B nicht auf.

Abbildung 5

Serum-Immunglobulin-Spiegel





Nach dem initialen postoperativen Abfall verlaufen IgA und IgM in allen Gruppen identisch. Während die IgA-Spiegel am 8.pop-Tag (261 mg%) das präoperative Ausgangsniveau (251 mg%) erreichen und dann zum 14.pop-Tag noch leicht ansteigen, zeigt das IgM einen steilen Anstieg zum 8.pop-Tag (261 mg%) über das Ausgangsniveau (182 mg%) hinaus.

Dieser rasche Anstieg des IgM entspricht seiner Rolle als Akut-Phasenprotein (188). Bis zum 14. Tag sank die Konzentration des IgM in allen drei Gruppen leicht ab, während die IgA-Spiegel weiter leicht ansteigen.

Durch die IgG-Therapie bedingte Unterschiede im Verhalten der Immunglobuline A und M waren nicht feststellbar.

2.5.3 Spezifische Antikörpertiter

Sämtliche untersuchten Antikörpertiter zeigten in ihren Mittelwerten (Tab.39-53 im Anh.) keine signifikanten Unterschiede in den Therapiegruppen. Die Titer gegen grampositive Bakterien waren generell um 2 - 3 Titerstufen niedriger als gegen gramnegative Keime.

Von den gramnegativen Keimen zeigt *Escherichia coli* die höchsten präoperativen Ausgangstitern (1:160 - 1:320), postoperativ erfolgt ein weiterer Anstieg um eine Verdünnungsstufe. Die Titer gegen *Klebsiella pneumoniae* liegen um etwa zwei Titerstufen niedriger, verlaufen jedoch entsprechend. Den höchsten postoperativen Anstieg aller untersuchten Antikörpertiter weist *Pseudomonas pyocyaneus* auf, er beträgt rund zwei Titerstufen.

Abb. 6 gibt den Verlauf der Antikörpertiter wieder, das heißt die Veränderungen der Mittelwerte zu den gegebenen Zeitpunkten. Zum 8. pop-Tag stiegen in allen Patientengruppen die

Titer gegen die gramnegativen Keime und Enterokokken signifikant (d.h. um mehr als zwei Titerstufen) an. Die Titer gegen die grampositiven Bakterien änderten sich im Mittel nicht. Ein weiterer Titeranstieg vom 8. zum 14. pop-Tag trat nur in Gruppe C gegen *E. coli* auf. Die Titer gegen Streptokokken und Staphylokokken sanken sogar ab. Lediglich in Gruppe C erfolgte kein Abfall vom 8. zum 14. pop-Tag gegen Enterokokken.

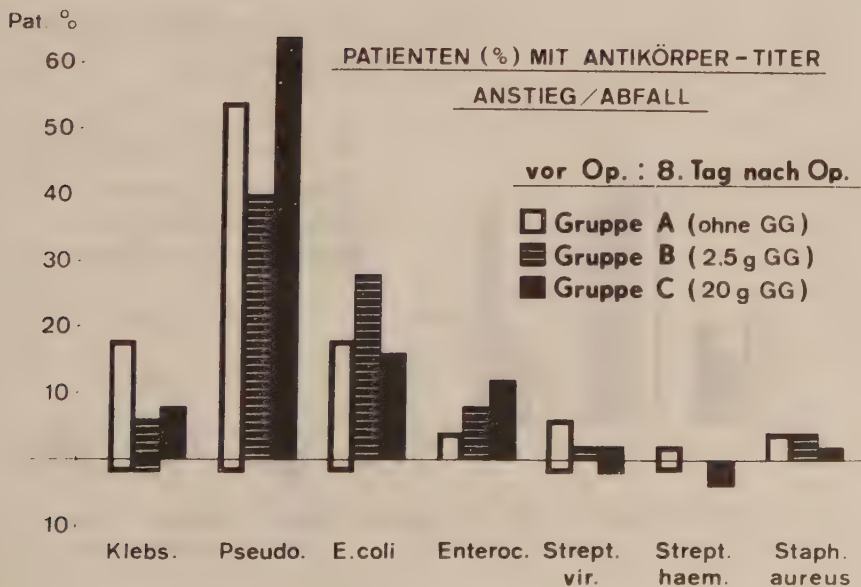
Da aus Mittelwerten der reziproken Titer-Veränderungen an einzelnen Patienten nicht ersichtlich werden, wurde zusätzlich geprüft, wieviele Patienten mit signifikantem Titeranstieg oder Titerabfall (um mindestens 2 Stufen) reagierten. Abb. 7 gibt den einzigen signifikanten Unterschied in den Gruppen wieder: 34% aller Patienten der Gruppe C, jedoch nur 15% der Gruppe B und 10% der Gruppe A reagierten mit Titeranstieg gegen *E. coli*. ($\chi^2 = 9,7$ $P < 0,05$).

Abbildung 6

SIGNIFIKANTER ANSTIEG (↑) ODER ABFALL (↓)
DER ANTIKÖRPER-TITER (MITTELWERTE)

Therapiegruppe:	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
vor Op. : 8. Tag	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	---	---	---
vor Op. : 14. Tag	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	---	↓↓↓	-↓↓	↓↓↓
8. Tag : 14. Tag	---	---	--↑	↓↓-	↓↓↓	---	↓↓↓
	Klebs.	Pseudo.	E.coli	Enteroc.	Strept. vir.	Strept. haem.	Staph. aureus

Abbildung 7



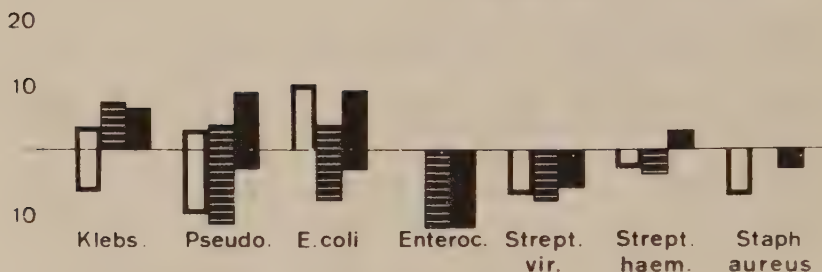
Pat. %

PATIENTEN (%) MIT ANTIKÖRPER-TITER

ANSTIEG / ABFALL

8. Tag : 14. Tag nach Op.

- Gruppe A (ohne GG)
- ▨ Gruppe B (2.5g GG)
- Gruppe C (20g GG)



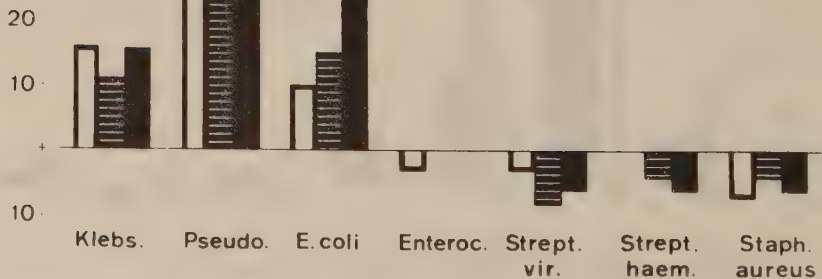
Pat. %

PATIENTEN (%) MIT ANTIKÖRPER-TITER

ANSTIEG / ABFALL

vor Op. : 14. Tag nach Op.

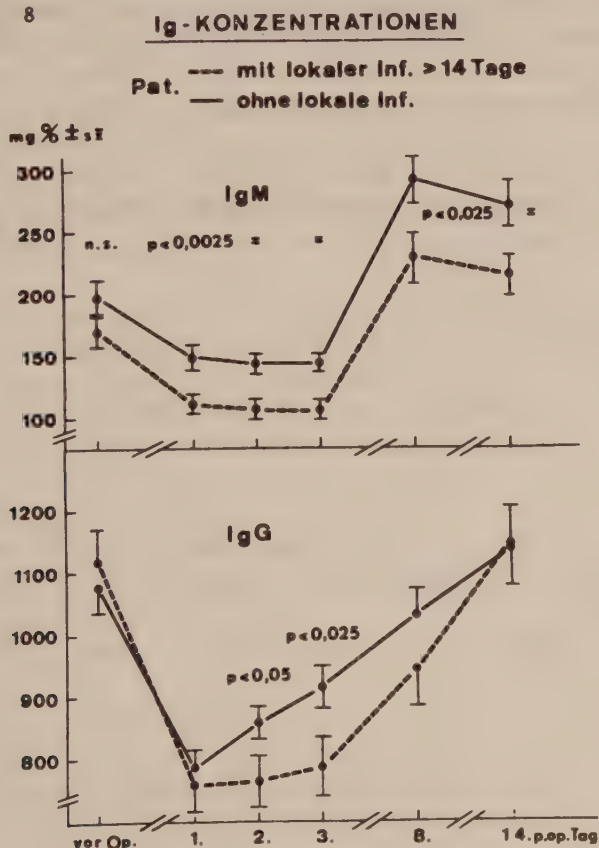
- Gruppe A (ohne GG)
- ▨ Gruppe B (2.5g GG)
- Gruppe C (20g GG)



2.5.4 IgG und IgM-Konzentrationen bei Patienten mit bzw. ohne postoperative Infektionen.

Bei getrennter Analyse der IgG- und IgM-Spiegel von Patienten ohne jegliche Infektionszeichen und Patienten, die im postoperativen Verlauf eine langdauernde lokale und schwere Allgemeininfektion erlitten, ergaben sich im postoperativen Verlauf auffällige Unterschiede (Abb.8).

Abbildung 8



Patienten mit späteren Infektionen zeigten während der ersten Woche signifikant niedrigere IgG-Spiegel im Serum (mit Inf.: 754 mg%, ohne Inf.: 955 mg%, $p < 0.01$).

Ebenso waren die IgM-Konzentrationen im Serum dieser Patienten deutlich erniedrigt.

(mit Inf.: 114 mg%, ohne Inf.: 141 mg%, $p < 0,025$).

Zu beachten ist, daß bei den Patienten mit erniedrigten Serumspiegel auch Patienten mit Hochdosisersatz der Gruppe C erfaßt sind, die später eine Infektion erlitten. Bei der Kontrolle der Einzelwerte fiel auf, daß Patienten der Gruppe C mit erheblichen Infektionen trotz Ersatz von 2×10 gr. IgG, stark erniedrigte Serum-IgG-Spiegel aufwiesen (Tab.14).

Insbesondere bleibt bei diesen Patienten der in der Gesamtgruppe C charakteristische Anstieg des Serum-IgG zum 3.pop-Tag aus.

Tabelle 14

IgG-Spiegel von 4 Patienten der Gr. C
mit schwerer Infektion

	vor OP	1.pop	2.pop	3.pop	8.pop	14.pop
Mittelwert						
Ig-G (mg%)	1166	823	910	795	754	826

2.5.5 Randomisierung und Infektionsrisiko

Als Ergebnis der präoperativen Randomisierung zeigt keiner der erfaßten Risikoparameter eine statistisch auffällige Ungleichverteilung in den Therapiegruppen. Eine relevante Besserstellung der Therapiegruppen ist ausgeschlossen, eher ergeben sich Hinweise für ein erhöhtes Infektionsrisiko in den Therapiegruppen auf Grund des erhöhten Anteils von:

- a) "contaminated" und "dirty" Operationen in
B (21 Pat.) und C (22 Pat.) gegenüber A (17 Pat.)
(Tab. 12)
- b) Patienten mit malignem Grundleiden in C (29 Pat.)
gegenüber A (24 Pat.) und B (25 Pat.) (Tab.5 im Anh.)
- c) schweren Leberfunktionsstörungen in B (7Pat.) und
C (5 Pat.) gegenüber A (2 Pat.) (Tab.5 im Anh.)

Diese Unterschiede sind zwar statistisch geprüft mit dem CHI-2 Test nicht signifikant, bei der betrachteten Fallzahl von je 50 Patienten waren sie aber Anlaß, zwei Risikogruppen zu bilden:

Risikogruppe I:

Patienten mit Operationstyp "clean" oder "clean-contaminated" Operationen
(Gr. A: 33 Pat., Gr. B: 29 Pat., Gr. C: 28 Pat.)

Risikogruppe II:

Patienten mit Operationstyp "contaminated" oder "dirty"
(Gr. A: 17 Pat., Gr. B: 21 Pat., Gr. C: 22 Pat.)

Tabelle 15

Präoperative Risiko-Einteilung

	Gr. A	Gr. B	Gr. C	gesamt
Risiko I	33	29	28	90 Pat.
Risiko II	17	21	22	60 Pat.

2.5.6 Häufigkeit und Schweregrad postoperativer Infektionen.

Der mögliche Therapieerfolg des postoperativen IgG-Ersatzes wurde an der Häufigkeit postoperativer lokaler (Tab.18 im Anh.) und allgemeiner (Tab.19 im Anh.) Infektionszeichen gemessen (s. 2.3.3).

In den Gesamtgruppen war die Anzahl der Patienten mit lokalen (Gr.A: 58%, Gr.B: 62%, Gr.C: 48%) und allgemeinen (Gr.A: 82%, Gr.B: 72%, Gr.C: 68%) Infektionszeichen nicht signifikant unterschiedlich.

Daher wurden die Patienten getrennt nach niedrigem und hohem Infektionsrisiko untersucht.

Dabei konnte gezeigt werden, daß bei niedrigem Infektionsrisiko in der Therapiegruppe C signifikant ($\chi^2 = 6,1$ $p < 0,05$) weniger Patienten mit einer oder mehreren der klassifizierten lokalen Infektionen waren (Tab. 16).

(Pat. mit Inf.: Gr.A: 45%, Gr.B: 52%, Gr.C 21%)

Für die Risikogruppe II mit hohem Infektionsrisiko ergaben sich keinerlei Unterschiede.

(Pat. mit Inf.: Gr.A: 82%, Gr.B: 76%, Gr.C: 82%)

Tabelle 16

Anzahl der Patienten mit
lokaler Infektion

	Gr.A	Gr.B	Gr.C	gesamt
Risiko I	mit Inf. 15	15	6	36
	ohne Inf. 18	14	22	54
Risiko II	mit Inf. 14	16	18	48
	ohne Inf. 3	5	4	12
gesamt	mit Inf. 29	31	24	84
	ohne Inf. 21	19	26	126

Zusätzlich wurde die Kombination von langdauernder lokaler (>14 T.) und schwerer Allgemeininfektion (mindestens Grad 2 in Tab. 17 im Anh.) untersucht.

Sowohl in den Gesamt-Gruppen

(Gr.A 18%, Gr.B 22%, Gr.C 8% CHI-2 = 3.56, $p < 0.10$)

wie auch in der Risikogruppe I war das Auftreten dieser schweren Infektionskonstellation in der Gruppe C vermindert.

(Gr.A 12%, Gr.B 17%, Gr.C 3.5% CHI-2 = 8.37, $p < 0.05$).

(Tab. 17, Abb. 9).

Die Vergleichszahlen für die Risikogruppe II lauten:

Gr.A 29%, Gr.B 28%, Gr.C 13%.

Angegeben sind jeweils die Anzahl der Patienten in Prozent mit Infektion.

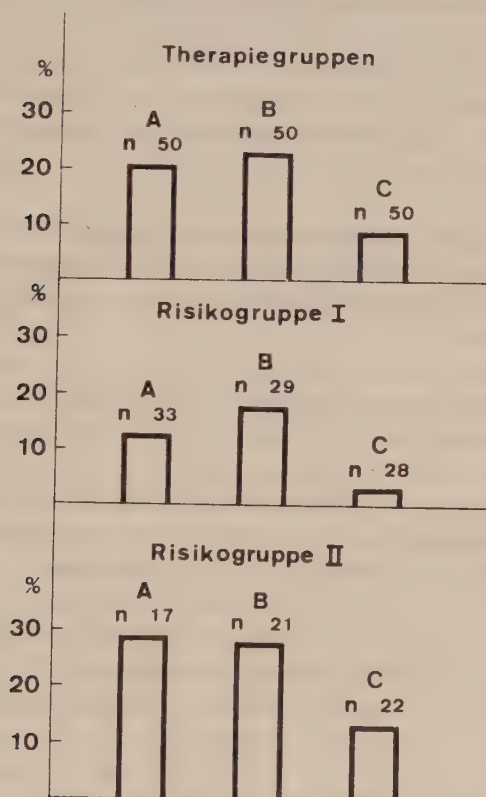
Tabelle 17

Anzahl der Patienten mit Infektion
lokal und allgemein > 14 T.

		Gr.A	Gr.B	Gr.C	gesamt
Risiko I	mit Inf.	4	5	1	10
	ohne Inf.	29	24	27	80
Risiko II	mit Inf.	5	6	3	14
	ohne Inf.	12	15	19	46
gesamt	mit Inf.	9	11	4	24
	ohne Inf.	41	39	46	126

Abbildung 9

LOKALE UND ALLG. INFektion
> 14 TAGE



Für die Therapiegruppe B mit 2,5 gr. IgG-Ersatz konnte keine Verminderung der infektiösen Komplikationen beobachtet werden.

3. DISKUSSION

3.1 Randomisierung und Risikoverteilung

Die präoperativ vorgenommene Zufallseinteilung und zusätzliche Randomisierung nach dem Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation bewirkte eine Gleichverteilung der basalen Meßwerte in den drei Therapiegruppen.

Die geringgradige, statistisch nicht signifikante Ungleichverteilung des Infektionsrisikos hätte durch zusätzliche Randomisierung in Risikogruppen wahrscheinlich gänzlich ausgeschaltet werden können.

Die gefundenen hohen Infektionszahlen sind durch vorgegebene Faktoren bestimmt:

den Schweregrad der chirurgischen Eingriffe,
das im Durchschnitt hohe Lebensalter der Patienten
mit einer Häufung zusätzlicher Risikofaktoren

Gleichzeitig ergibt das genaue prospektive Monitoring nach festgelegten Kriterien höhere Infektionsraten, als dies allein durch übliche retrospektive Auswertung eines Patientenguts der Fall wäre.

Der hohe Anteil von primär kontaminierten Operationen und das erhöhte Lebensalter ist nach DAVIDSON (40) statistisch nachgewiesen der Hauptrisikofaktor für das Entstehen einer postoperativen Wundinfektion. Leider berücksichtigt er weder das Vorliegen allgemeiner Risikofaktoren wie Diabetes, Alkoholismus, Leberschaden etc., noch das Auftreten anderer Infektionen wie Pneumonie, Harnwegsinfekt, Katheterinfektion, die in der vorliegenden Studie miteinfaßt wurden.

Einen weitreichenden Aufschluß über die Zusammenhänge zwischen vorbestehenden Risikofaktoren und dem Auftreten einer Infektion wird wohl erst die allmählich zunehmende Erfassung aller Patienten durch elektronische Datenspeicherung ergeben, da damit umfassende statistische Analysen ermöglicht werden.

3.2 Ig-G-Konzentrationen nach hochdosiertem postoperativem IgG-Ersatz

Der postoperative Verlauf der Serum-IgG-Spiegel entspricht den Ergebnissen anderer Autoren, wenn man den Schweregrad der durchgeführten Operationen berücksichtigt (Tab.18).

Durch die Gabe von 10 gr. IgG wird in Therapiegruppe C ein Anstieg von jeweils 140 mg% des Serumspiegels bewirkt, so daß bereits am 3.pop-Tag der präoperative Ausgangswert fast erreicht ist. Durch die Gabe von 20 gr. IgG kann also der postoperativ beobachtete Abfall des Serum-IgG-Spiegels quantitativ ausgeglichen werden, die 2,5 gr. Dosis hat demgegenüber und im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen nennenswerten Effekt. Dies entspricht den Ergebnissen von Duswald et al. (48), die durch Gabe von 2 x 10 gr. IgG ebenfalls einen Ausgleich des erniedrigten Serum-IgG-Spiegels bei Sepsispatienten erreichen konnten. Gierhake (61) konnte jedoch nach Magen- und Gallenoperationen mit nur 8,2 gr. IgG (1000ml einer Serumeiweißkonserve, je 500ml präop. und am 1.pop-Tag) einen vollen Ausgleich des postoperativen Abfalls erzielen, allerdings war dieser mit maximal 12.3% weniger ausgeprägt als in unserem Krankengut.

Das Vorliegen von erniedrigten Serum-IgG-Spiegeln bei Patienten mit schweren Infektionen trotz 20 gr. IgG-Ersatz deutet darauf hin, daß bei diesen Patienten diese hohe Dosierung nicht ausreichend war, den gesteigerten Verbrauch voll auszugleichen.

Tabelle 18

Literatur-Übersicht
postop. Abfall des Serum-IgG

Autor	Mittelwert $\pm$ s		(Tag)	Abfall in % des	
	präop	postop		Ausgangswerts	Patienten

Alieff (9)	1404 ± 158	1087 ± 203	(2. pop)	22.6 %	Abd. Chir. (19)
Cohen (31)	1317 ± 226	1030 ± 157	(3. pop)	21.2 %	Strumekt. (5)
Cohen (31)	1179 ± 226	817 ± 218	(3. pop)	30.7 %	Gastrekt. (31)
Dittrich (45)	1271 ± 355	768 ± 242	(2. pop)	39.6 %	Gyn. OP (46)
Duswald (48)	1421 ± 651	1244 ± 780	(1. pop)	12.4 %	Allg. Chir. (98)
Gierhake (62)	1802	1545	(1. pop)	14.3 %	Allg. Chir. (140)
Herold (75)	1200	1000	(2. pop)	16.7 %	Gastrekt. (27)
eigene Ergebnisse	1102 ± 358	796 ± 287	(1. pop)	27.8 %	Allg. Chir. (150)

Eine meßbare Auswirkung des IgG-Ersatzes auf die Antikörpertiter gegen Bakterien ließ sich nicht feststellen. Die vermehrte Anzahl von Patienten in Gr.C mit Anstieg des Titers gegen E.coli dürfte durch die vermehrte intra- und postoperative Kontamination bzw. Infektion mit diesem Keim erklärt sein. E.coli und Enterokokken wurden in Gr.C fast doppelt so häufig wie in A und um ca. 50% häufiger wie in B nachgewiesen.

3.3 Zur Frage der Immunsuppression nach hochdosiertem IgG-Ersatz.

Ein immunsuppressiver Effekt durch hochdosierten IgG-Ersatz konnte nicht beobachtet werden. Die Serum-IgA- und IgM-Konzentrationen waren in allen drei Therapiegruppen einheitlich. Eine verminderte Produktion spezifischer Antikörper in Gr. C ließ sich ebenfalls nicht nachweisen.

Über Effekte auf die zelluläre Immunabwehr können wir keine Aussage machen, da entsprechende Untersuchungen nicht durchgeführt wurden. Die verminderte Rate schwerer Infektionen in der Hochdosis-Gruppe C mag lediglich indirekt gegen eine solche Annahme sprechen.

3.4 Wirksamkeit von 7-S IgG-Konzentrat gegen bakterielle Infektionen.

Die aktive und passive Immunisierung gegen gramnegative Keime wurde seit Anfang der fünfziger Jahre in mehreren Arbeitsgruppen versucht. Die besten Ergebnisse wurden an Verbrennungspatienten erzielt, die sofort nach dem Trauma mit einer Pseudomonasmischvaccine und gleichzeitig mit einem Anti-Pseudomonas-Hyperimmunglobulin behandelt wurden (54, 84).

Die weitere Verbreitung dieser Therapie scheiterte jedoch an ungenügender Spezifität von Vaccine und Hyperimmunglobulin. Die Wertigkeit der protektiven Wirkung von Antikörpern gegen diejenigen Antigene, die einer Vielzahl von gramnegativen Erregern gemeinsam sind (Anti-Lipid A, Anti-RE-Antikörper, Anti-CA-Antikörper) kann heute noch nicht ausreichend beurteilt werden (54, 106, 108).

Mechanismen der körpereigenen Abwehr gegen bakterielle Erreger sind derzeit auf zweierlei Wegen therapeutisch anwendbar:

Ersatz an polyvalenten Antikörpern mittels i.v.-verträglichen Poolpräparaten von mindestens 1000 Spendern und Phagozytenersatz durch Granulozytenkonzentrat.

Die therapeutische Anwendung von Granulozyten ist jedoch erst bei extremer Verminderung der peripheren Leukozytenzahl unter 500/ul indiziert (27).

Immunglobulinkonzentrate stehen heute als 5% Lösung von 7 S-IgG oder pepsin- bzw. plasmingespaltene 5 S- bzw. 2.8 S-Fragmente zur Verfügung.

Die frühzeitige Wiederherstellung eines normalen Serum-IgG-Spiegels durch Gabe von 2 x 10gr. 7 S-Immunglobulin erbrachte eine signifikante Verminderung postoperativer Infektionen.

Dennoch kann die Serumkonzentration nicht als alleiniges Maß für die IgG-Substitution gelten.

Eine generelle postoperative Prophylaxe ist ebenfalls weder sinnvoll noch wegen der hohen Kosten durchführbar

Wir halten auf Grund der vorliegenden Ergebnisse eine hochdosierte Substitution von Immunglobulin G und M in der Frühphase der Sepsis für indiziert, da

- a) infizierte Patienten deutlich erniedrigte Serumspiegel an IgG und IgM aufweisen.
- b) in der Sepsis nach neueren Erkenntnissen auch IgG wie die meisten anderen lebenswichtigen Eiweißkörper durch Enzyme proteolytisch abgebaut wird (197).

Auf der Intensivstation unserer Klinik werden 2 - 3 x 10gr. 7 S-IgG-Immunglobulin als 5%iges Konzentrat oder 5%ige Serum-Eiweiß-Konserven nur dann in der Frühphase einer Sepsis appliziert, wenn eindeutige Sepsiszeichen vorliegen und eine IgG-Konzentration unter 400mg% (nephelometrisch) gemessen wurde.

Auf die Nachteile gespaltener Präparate wurde bereits ausführlich hingewiesen.

Die Applikation des IgG mittels Serumkonserven bietet bezogen auf die gleiche Menge IgG einen Kostenersparnis um ca. 30%, zusätzlich sind auch Albumin, IgA und IgM enthalten.

Falls die fünffache Menge des Volumens keine Kontraindikation darstellt, wird deshalb die Serum-Eiweiß-Konserven dem IgG-Konzentrat vorgezogen.

4. ZUSAMMENFASSUNG

In einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten, klinischen Studie an 150 Patienten in drei Behandlungsgruppen

(Gr. A: Kontrollgruppe ohne IgG-Ersatz,

Gr. B: Ersatz mit 2,5 gr. 7 S - IgG,

Gr. C: Ersatz mit 2 x 10 gr. 7 S - IgG)

wurde geprüft, ob durch hochdosierten IgG-Ersatz die Rate postoperativer Infektionen beeinflußt werden kann.

Es ergaben sich folgende Resultate:

1. Die Serumimmunglobulinspiegel fallen postoperativ um ca. 30% ab, eine Korrelation mit Verlusten anderer Blutbestandteile (Hämoglobin/Hämatokrit, Albumin) wurde nicht nachgewiesen.
2. Ein therapeutischer Ausgleich dieses Abfalls ist mit einer Dosis von 2 x 10 gr. möglich. Eine Dosis von 2,5 gr. zeigt keinen merkbaren Effekt auf den IgG-Serumspiegel.
3. Eine immunsuppressive Wirkung des Hochdosisersatzes mit IgG konnte weder an Hand der Serumimmunglobulinspiegel noch der spezifischen Antikörpertiter gegen Erreger nosocomialer Infektionen festgestellt werden.
4. Patienten mit schweren postoperativen Infektionen zeigen signifikant erniedrigte IgG- und IgM-Spiegel während der ersten postoperativen Woche.
5. Nach Ersatz von insgesamt 20 gr. IgG-Konzentrat war die Anzahl lokaler Infektionen und die Rate langdauernder Allgemeininfektionen vermindert.
6. Nebenwirkungen des IgG-Ersatzes wurden weder klinisch noch laborchemisch beobachtet

5. TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1

Lebensalter (Jahre)

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
Alter (Jahre)				
Mittelwert	54.887	57.951	54.092	
Fallzahl	50	50	50	
Standardabw.	16.221	14.264	17.330	
Minimum	14.532	17.331	17.545	
Maximum	82.649	85.570	83.600	

Altersgruppe	Anzahl Patienten			Summe
1 - 40 J.	14	7	10	31
41 - 50 J.	3	5	9	17
51 - 60 J.	10	15	8	33
61 - 70 J.	14	13	14	41
71 - 90 J.	9	10	9	28

Tabelle 2

Körpergröße (cm)

Therapiegruppe	A	B	C
Mittelwert	167.5	168.5	168.38
Fallzahl	50	50	50
Standardabw.	8.77	8.665	8.638
Minimum	148	150	148
Maximum	185	193	186

Tabelle 3

Körpergewicht (kg)

Therapiegruppe	A	B	C
Mittelwert	65.32	65.898	67.160
Fallzahl	50	50	50
Standardabw.	19.191	13.55	11.499
Minimum	38	39	40
Maximum	157	128	94

Tabelle 4

Brocaindex (%)

Therapiegruppe	A	B	C
Mittelwert	100.738	102.129	102.113
Fallzahl	50	50	50
Standardabw.	27.758	17.338	16.008
Minimum	63.492	66.667	56.338
Maximum	196.25	146.892	152.047

Gruppe	Anzahl Patienten			Summe
50 - 70 %	2	2	1	5
71 - 90 %	20	15	11	46
91 - 110 %	17	24	28	69
111 - 130 %	7	7	9	23
131 - 200 %	4	2	1	7

Tabelle 5

Präoperative Risikofaktoren

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
Diabetes mell.	5	6	7	18
Leberfunktion	2	7	5	14
Übergewicht > 30%	4	2	1	7
Untergewicht > 30%	2	2	1	5
Malignität	24	25	29	78
Alter > 60 J.	23	23	23	69

Tabelle 6

Geschlechts-Verteilung

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
männlich	34	26	34	94
weiblich	16	24	16	56

Tabelle 7

präoperative Therapie

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
systemische Antibiotika	2	5	4	11
Ampi-/Oxacillin	1	1	-	2
Cephalosporine	-	-	1	1
Tetracycline	-	4	3	7
Gentamycin	1	-	-	1
Cortison	-	-	2	2
Heparin	3	4	2	9
Darmspülung	5	4	8	17
Neomycin p.o.	10	16	13	39
Vollblut-Ersatz (Einheiten)				
Mittelwert	2.333	4.333	2.75	
Fallzahl	3	3	4	
Standardabw.	1.528	1.202	0.975	
Minimum	1	2	2	
Maximum	4	6	4	
Erythrozyten-Konzentrate (Einheiten)				
Mittelwert	-	-	2	
Fallzahl	-	-	1	
Albumin (gr.)				
Mittelwert	50	50	52	
Fallzahl	1	4	5	
Standardabw.	-	40.825	29.496	
Minimum	-	10	20	
Maximum	-	90	100	

Tabelle 8

Therapiegruppe	Narkoseart			Summe
	A	B	C	
Kombinationsnarkose ohne Halothan	30	35	29	94
Kombinationsnarkose mit Halothan	13	8	13	34
Regionalanästhesie mit Allgemeinnarkose	7	6	8	21
Neuroleptanalgesie	-	1	-	1

Tabelle 9

Verlauf während der Operation

Therapiegruppe	A	B	C	Summe

Operationsdauer (min.)				
Mittelwert	218.889	183.723	207.375	
Fallzahl	50	50	50	
Standardabw.	101.124	76.878	90.497	

Narkosedauer (min.)				
Mittelwert	269.333	233.511	263.75	
Fallzahl	50	50	50	
Standardabw.	103.197	78.421	95.264	

intraoperativer Blutverlust (x 100 ml)				
Mittelwert	9.12	5.54	8.06	
Fallzahl	50	50	50	
Standardabw.	10.034	3.364	7.260	
Minimum	1	2	1	
Maximum	60	15	30	

A:B 2p < 0.02	A:C n.s.	B:C 2p < 0.05		

Tabelle 10

Volumen-Ersatz während der Operation

Therapiegruppe	A	B	C	Summe

Vollblut (Einheiten)				
Mittelwert	2.588	2.267	2.409	
Fallzahl	17	15	22	
Standardabw.	1.770	0.884	2.709	
Minimum	1	1	1	
Maximum	7	4	8	

Erythrozytenkonzentrate (Einheiten)				
Mittelwert	-	1	4	
Fallzahl	-	1	1	

Albumin (gr.)				
Mittelwert	21.357	18.125	25.385	
Fallzahl	28	16	26	
Standardabw.	12.579	8.125	13.336	
Minimum	10	10	10	
Maximum	60	30	60	

A:B n.s.	A:C n.s.	B:C 2p < 0.05		

Tabelle 11

Allgemeine Komplikationen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe

cardial (Infarkt, lebensbedrohliche Arrhythmie)				
	1	1	2	4
apoplekt. Insult	2	-	-	2
Kontrastmittel- Allergie mit Schock	1	-	-	1
Blutung im OP-Gebiet	4	2	-	6
gastro-intest. Blutung	1	2	4	7
periphere Thrombose, Thrombophlebitis	2	2	1	5

Tabelle 12

Zweiteingriffe

Therapiegruppe	A	B	C	Summe

Drainage-OP	4	3	4	11
Blutstillung im OP-Gebiet	2	2	-	4
Blutstillung bei gastrointest. Blutung	1	1	2	4
transvenöse Schrittmacher- implantation	1	1	-	2
kein Zweiteingriff	45	43	44	132

Tabelle 13

Postoperativer Schockzustand

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ZVD < 10 cm H ₂ O	8	4	6	18
ZVD > 10 cm H ₂ O	2	2	5	9
kein Schock	41	45	40	126

Tabelle 14

Dauer der stationären Behandlung

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
gestorben	3	2	6	11
Entlassung bis				
14. pop-Tag	20	23	19	62
21. pop-Tag	17	12	15	44
28. pop-Tag	6	6	6	18
> 29. pop-Tag	4	7	4	15

Tabelle 15

Todesursachen				
Therapiegruppe	A	B	C	Summe
Infektion bzw. Folgen der Infektion	3	2	3	8
Blutung ohne Infektion	-	-	2	2
cardial ohne Infektion	-	-	1	1

Tabelle 16

Einteilung
der lokalen und allgemeinen Infektion

lokal	oder	allgemein	Dauer	->	Klasse
keine Infektion		keine Infektion	--		0
eine lok. Inf.		1 ⁰	- 7 Tage		1
>= 2 lok. Inf.		2 ⁰	- 7 Tage		2
eine lok. Inf.		1 ⁰	- 14 Tage		3
>= 2 lok. Inf.		2 ⁰	- 14 Tage		4
eine lok. Inf.		1 ⁰	> 14 Tage		5
>= 2 lok. Inf.		2 ⁰	> 14 Tage		6
Sepsis mit Organversagen					7
Tod an Sepsisfolgen					8

Tabelle 17

Allgemeine Infektionszeichen

ohne Infektionszeichen: Temperatur - 38° , Leukozyten - 12000

1^o : Temperatur 38 - 38.5° und Leuco - 15000

oder Temperatur $> 38.5^{\circ}$

oder Leuco > 15000

oder Temperatur - 38.5° und Antibiotika (AB)

oder Leuco - 15000 und Antibiotika

2^o : Temperatur $> 38.5^{\circ}$ und Leuco > 15000

oder Temperatur $> 39^{\circ}$

oder Leuco > 20000

oder Temperatur 38.5 - 39° und
Antibiotika
oder
Verbrauchskoagulopathie
oder
positive Blutkultur

oder Leuco 15000 - 20000 und
Antibiotika
oder
Verbrauchskoagulopathie
oder
positive Blutkultur

Sepsis mit Organversagen:

wie 2^o mit Organversagen von Niere oder Lunge oder
Leber oder septischer Schock

Tod an Sepsisfolgen

Tabelle 18

Klassifizierte lokale Infektionen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
Klasse 0 (ohne Inf.)	21	19	26	66
Klasse 1	5	4	2	11
Klasse 2	1	1	-	2
Klasse 3	3	8	3	14
Klasse 4	4	3	3	10
Klasse 5	11	7	9	27
Klasse 6	5	8	7	20

Lokale Infektionen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
Wundinfektion	10	13	13	36
Intraabdominelle Infektion	12	16	12	40
Pleuraempyem	3	1	-	4
Pneumonie	12	13	8	33
Harnwegsinfekt	10	9	6	25
Kathetersepsis	3	1	2	6

Tabelle 19

Klassifizierte allgemeine Infektionszeichen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
Klasse 0 (ohne Inf.)	9	14	16	39
Klasse 1	12	10	13	35
Klasse 2	5	5	4	14
Klasse 3	8	4	7	19
Klasse 4	6	3	3	12
Klasse 5	1	5	2	8
Klasse 6	5	4	1	10
Klasse 7	1	3	1	5
Klasse 8	3	2	3	8

Tabelle 20

Postoperative Antibiotika-Therapie
(gesamt)

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne Therapie	23	29	27	79
Monotherapie	19	14	12	45
Cotrimoxazol	4	3	4	11
Tetracycline	5	7	4	16
Ampicillin	-	1	-	1
Cephalosporine	-	-	2	2
Aminoglycoside	10	3	2	15
Zweierkombination	6	8	9	23
Oxa-,Methicillin + Ampicillin	2	2	1	5
Oxa-,Methicillin + Carbenicillin	-	2	-	2
Cotrimoxazol + Aminoglycosid	-	1	-	1
Ampicillin + Aminoglycosid	1	1	2	4
Cephalosporin + Aminoglycosid	3	2	3	8
Dreierkombination	12	8	8	28
Oxa-,Methicillin + Ampicillin + Aminoglycosid	9	5	7	21
Sonstige	3	3	1	7

Mehrfachnennungen (Therapiewechsel) möglich				
CHI-2 n.s.				

Tabelle 21

Dauer der pop Antibiotikabehandlung
(gesamt)

Therapiegruppe	A	B	C
Mittelwert	11.4	10.0	11.2
Fallzahl	27	21	23
Standardabw.	5.1	5.6	6.4
Minimum	4	2	1
Maximum	22	27	27

Tabelle 22

Dauer der pop Infusionstherapie (Tage)

Therapiegruppe	A	B	C
Mittelwert	7.244	6.277	8.500
Fallzahl	50	50	50
Standardabw.	6.418	4.500	10.221
Minimum	1	1	1
Maximum	34	23	51

Tabelle 23

Vollblutersatz
pop - 14. pop-Tag

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne Blutersatz	21	27	20	68
1 - 2 Einheiten	13	9	12	34
3 - 5 Einheiten	11	10	8	29
> 6 Einheiten	5	4	10	19

Tabelle 24

Erythrozytenkonzentratersatz
pop - 14. pop-Tag

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne Blutersatz	46	48	49	143
1 - 2 Einheiten	2	1	-	3
3 - 5 Einheiten	2	1	-	3
> 6 Einheiten	-	-	1	1

Tabelle 25

Albuminersatz (gr.)
pop - 14. pop-Tag

Therapiegruppe	A	B	C
Mittelwert	84.64	90.58	113.63
Fallzahl	44	38	48
Standardabw.	93.37	93.24	113.52
Minimum	10	10	10
Maximum	530	490	590

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne Alb.-Ersatz	6	12	2	20
1 - 39 gr.	16	13	11	40
40 - 89 gr.	13	11	15	39
90 - 149 gr.	7	8	10	25
> 150 gr.	8	6	12	26

Tabelle 26

Aminosäurenersatz (gr.)
pop - 14. pop-Tag

Therapiegruppe	A	B	C
Mittelwert	165.61	192.46	228.28
Fallzahl	49	48	50
Standardabw.	125.21	126.36	165.526
Minimum	16	23	12
Maximum	744	600	644

A : C $2p < 0.05$

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
0 - 79 gr.	13	9	9	31
80 - 139 gr.	11	13	10	34
140 - 199 gr.	11	6	10	27
200 - 299 gr.	11	14	6	31
> 300 gr.	4	8	15	27

Tabelle 27

Patienten mit pop - Cortisontherapie

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne Cortison	45	47	44	136
mit Cortison	5	3	6	14

Tabelle 28

Hämoglobin (gr%)

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	13.572	12.580	13.358	A:B 2p<0.005
Standardabw.	1.739	1.581	2.005	A:C n.s.
Minimum	10.0	8.4	7.6	B:C 2p<0.05
Maximum	17.7	16.7	17.0	
1. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	12.154	12.314	12.034	A:B n.s.
Standardabw.	1.834	1.300	1.572	A:C n.s.
Minimum	8.6	9.5	9.2	B:C n.s.
Maximum	15.8	14.6	15.8	
2. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	11.560	11.530	11.408	A:B n.s.
Standardabw.	1.473	1.397	1.279	A:C n.s.
Minimum	7.1	7.9	8.1	B:C n.s.
Maximum	14.9	14.0	14.1	
3. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	11.080	11.258	10.951	A:B n.s.
Standardabw.	16.413	1.492	1.336	A:C n.s.
Minimum	7.1	8.5	8.0	B:C n.s.
Maximum	14.0	14.3	14.8	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	11.381	11.260	11.262	A:B n.s.
Standardabw.	1.574	1.152	1.304	A:C n.s.
Minimum	7.9	8.4	8.9	B:C n.s.
Maximum	17.7	16.7	17.0	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	11.436	10.919	11.097	A:B n.s.
Standardabw.	1.406	1.033	1.264	A:C n.s.
Minimum	9.0	8.9	8.7	B:C n.s.
Maximum	14.6	13.0	14.0	

Tabelle 29

Hämatokrit (%)

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	40.880	37.959	39.580	A:B 2p<0.005
Standardabw.	4.570	4.301	5.757	A:C n.s.
Minimum	32	25	22	B:C n.s.
Maximum	51	47	52	
1. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	37.369	37.204	35.880	A:B n.s.
Standardabw.	5.584	3.668	4.939	A:C n.s.
Minimum	27	29	27	B:C n.s.
Maximum	48	46	47	
2. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	35.292	35.040	34.160	A:B n.s.
Standardabw.	4.282	4.223	4.705	A:C n.s.
Minimum	22	24	23	B:C n.s.
Maximum	44	43	43	
3. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	34.082	33.939	33.122	A:B n.s.
Standardabw.	4.3823	4.423	4.141	A:C n.s.
Minimum	21	25	23	B:C n.s.
Maximum	44	43	45	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	35.021	33.955	33.957	A:B n.s.
Standardabw.	4.556	3.504	3.805	A:C n.s.
Minimum	25	26	27	B:C n.s.
Maximum	46	41	42	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	35.438	33.704	34.323	A:B n.s.
Standardabw.	4.048	2.998	4.028	A:C n.s.
Minimum	29	28	27	B:C n.s.
Maximum	46	39	45	

Tabelle 30

Leukozyten (mm^{-3})

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	7610.0	7012.0	7640.0	A:B n.s.
Standardabw.	2774.8	2256.2	2628.2	A:C n.s.
Minimum	3100	3900	2800	B:C n.s.
Maximum	15200	13600	14700	
1. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	11695.9	12091.8	11614.6	A:B n.s.
Standardabw.	4148.8	3973.8	4412.5	A:C n.s.
Minimum	5500	3800	4400	A:C n.s.
Maximum	22300	21900	27400	
2. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	11822.9	10820.0	10355.1	A:B n.s.
Standardabw.	5047.4	4602.5	5259.7	A:C n.s.
Minimum	5200	4000	2100	B:C n.s.
Maximum	34000	25900	33100	
3. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	10002.0	9722.0	9062.5	A:B n.s.
Standardabw.	4417.1	4131.8	4321.9	A:C n.s.
Minimum	4200	3300	1300	B:C n.s.
Maximum	26800	20900	26800	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	10018.8	9671.1	9710.9	A:B n.s.
Standardabw.	4563.7	4501.6	4382.4	A:C n.s.
Minimum	4600	3800	4800	B:C n.s.
Maximum	29000	24300	25100	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	10590.0	9388.0	10028.1	A:B n.s.
Standardabw.	4495.5	4344.9	5500.2	A:C n.s.
Minimum	4200	3200	4200	B:C n.s.
Maximum	23300	21700	26000	

Tabelle 31

Immunglobulin G (mg%)

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	1071.0	1157.6	1077.6	A:B n.s.
Standardabw.	367.9	387.9	314.8	A:C n.s.
Minimum	577	498	421	B:C n.s.
Maximum	2158	2239	1760	
1. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	749.2	867.6	771.7	A:B n.s.
Standardabw.	316.1	290.4	240.2	A:C n.s.
Minimum	348	383	312	B:C n.s.
Maximum	1784	1717	1431	
2. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	688.8	876.0	913.0	A:B 2p<0.005
Standardabw.	265.7	300.1	229.0	A:C 2p<0.001
Minimum	312	491	455	B:C n.s.
Maximum	1385	2011	1487	
3. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	682.9	857.1	1043.8	A:B 2p<0.005
Standardabw.	275.2	297.3	231.0	A:C 2p<0.001
Minimum	315	312	660	B:C 2p<0.001
Maximum	1331	1717	1666	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	933.2	1039.8	1066.4	A:B n.s.
Standardabw.	383.1	380.1	294.2	A:C n.s.
Minimum	383	384	577	B:C n.s.
Maximum	1994	2350	1659	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	1162.1	1205.3	1143.8	A:B n.s.
Standardabw.	426.8	357.0	346.6	A:C n.s.
Minimum	605	619	455	B:C n.s.
Maximum	2093	2087	1934	

Tabelle 32

Immunglobulin A (mg%)

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	237.0	262.3	258.8	A:B n.s.
Standardabw.	112.1	152.4	113.6	A:C n.s.
Minimum	63	33	66	B:C n.s.
Maximum	593	766	539	
1. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	169.3	199.7	196.0	A:B n.s.
Standardabw.	77.8	116.2	92.8	A:C n.s.
Minimum	43	32	32	B:C n.s.
Maximum	391	626	418	
2. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	176.0	196.4	197.6	A:B n.s.
Standardabw.	89.4	119.7	90.6	A:C n.s.
Minimum	49	32	45	B:C n.s.
Maximum	454	643	438	
3. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	178.8	206.0	200.3	A:B n.s.
Standardabw.	87.6	120.0	88.8	A:C n.s.
Minimum	49	45	39	B:C n.s.
Maximum	504	643	454	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	251.8	268.1	264.0	A:B n.s.
Standardabw.	126.9	141.1	107.1	A:C n.s.
Minimum	56	96	104	B:C n.s.
Maximum	630	770	539	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	298.8	282.4	294.4	A:B n.s.
Standardabw.	146.3	160.4	110.4	A:C n.s.
Minimum	116	129	104	B:C n.s.
Maximum	726	910	555	

Tabelle 33

Immunglobulin M (mg%)

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	182.7	169.3	197.1	A:B n.s.
Standardabw.	108.3	77.9	103.6	A:C n.s.
Minimum	20	40	43	B:C n.s.
Maximum	527	344	474	
1. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	127.4	129.0	142.4	A:B n.s.
Standardabw.	81.7	74.8	72.3	A:C n.s.
Minimum	11	34	43	B:C n.s.
Maximum	332	485	339	
2. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	117.4	127.9	133.6	A:B n.s.
Standardabw.	69.1	64.8	71.6	A:C n.s.
Minimum	11	40	31	B:C n.s.
Maximum	273	405	315	
3. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	117.5	133.0	129.4	A:B n.s.
Standardabw.	67.1	66.3	62.9	A:C n.s.
Minimum	15	34	46	B:C n.s.
Maximum	273	380	314	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	260.0	252.7	274.3	A:B n.s.
Standardabw.	166.3	139.0	143.2	A:C n.s.
Minimum	25	41	56	B:C n.s.
Maximum	700	619	583	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	240.4	240.9	238.0	A:B n.s.
Standardabw.	125.2	111.3	101.4	A:C n.s.
Minimum	49	66	66	B:C n.s.
Maximum	475	509	470	

Tabelle 34

Thrombozyten ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	190.2	203.2	193.8	A:B n.s.
Standardabw.	60.3	73.1	54.8	A:C n.s.
Minimum	104.5	12.2	84.7	B:C n.s.
Maximum	480.0	404.7	365.2	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	229.7	246.6	244.4	A:B n.s.
Standardabw.	78.5	113.1	110.6	A:C n.s.
Minimum	102.0	13.2	71.5	B:C n.s.
Maximum	405.0	729.3	775.0	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	387.6	342.1	332.8	A:B n.s.
Standardabw.	202.6	130.5	199.7	A:C n.s.
Minimum	79.8	156.2	33.0	B:C n.s.
Maximum	863.0	619.0	973.5	

Tabelle 35

Quick-Wert (%)

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	81.3	79.4	80.1	A:B n.s.
Standardabw.	13.5	9.7	12.1	A:C n.s.
Minimum	43	55	48	B:C n.s.
Maximum	100	100	100	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	73.7	75.0	72.0	A:B n.s.
Standardabw.	12.3	12.2	16.2	A:C n.s.
Minimum	47	37	9	B:C n.s.
Maximum	100	100	100	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	77.9	73.7	73.4	A:B n.s.
Standardabw.	11.7	16.1	13.6	A:C n.s.
Minimum	48	19	36	B:C n.s.
Maximum	100	100	100	

Tabelle 36

Plasma-Thrombinzeit (sec.)

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	12.49	12.38	12.63	A:B n.s.
Standardabw.	3.00	2.01	1.98	A:C n.s.
Minimum	8.2	8.8	8.9	B:C n.s.
Maximum	27.9	18.8	16.2	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	11.58	11.94	11.79	A:B n.s.
Standardabw.	1.51	1.91	1.51	A:C n.s.
Minimum	8.5	8.3	9.1	B:C n.s.
Maximum	14.5	19.2	15.5	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	12.58	12.73	12.92	A:B n.s.
Standardabw.	2.03	2.81	4.42	A:C n.s.
Minimum	9.5	8.5	8.4	B:C n.s.
Maximum	17.8	22.8	34.8	

Tabelle 37

Fibrinogen (mg%)

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	332.7	339.3	335.9	A:B n.s.
Standardabw.	91.2	91.3	97.5	A:C n.s.
Minimum	180	180	210	B:C n.s.
Maximum	625	625	590	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	397.9	397.6	399.2	A:B n.s.
Standardabw.	87.6	80.1	120.0	A:C n.s.
Minimum	240	210	210	B:C n.s.
Maximum	625	625	629	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	399.8	392.7	366.4	A:B n.s.
Standardabw.	98.6	106.7	85.7	A:C n.s.
Minimum	240	240	240	B:C n.s.
Maximum	625	625	560	

Tabelle 38

GODAL-Test

Pat. mit pos. Godal-Test (VorOP - 8.pop - 14.pop)

VorOP	8.pop	14.pop	A	B	C	Summe
-	-	-	27	29	26	82
-	+	-	11	6	9	26
-	-	+	5	5	2	12
-	+	+	3	6	6	15
+	-	-	1	3	6	10
+	+	-	2	0	1	3
+	-	+	0	1	0	1
+	+	+	1	0	0	1
Summe			50	50	50	150

Tabelle 39

Antikörpertiter gegen
Staphylokokkus aureus

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	2.50	2.58	2.88	A:B n.s.
Standardabw.	1.657	1.630	1.573	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	8	7	7	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	2.60	2.58	2.70	A:B n.s.
Standardabw.	1.641	1.605	1.717	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	9	8	7	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	1.93	1.89	2.06	A:B n.s.
Standardabw.	1.437	1.532	1.162	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	7	7	5	

Titerstufe	entsprechend	Verdünnungsstufe
1		0
2		1 : 10
3		1 : 20
4		1 : 40
5		1 : 80
6		1 : 160
7		1 : 320
8		1 : 640
9		1 : 1280
10		1 : 2560
11		1 : 5120
12		1 : 10240
13		1 : 20480

Tabelle 40

Antikörpertiter gegen
Streptococcus viridans

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	2.52	2.64	2.66	A:B n.s.
Standardabw.	1.832	1.804	1.791	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	8	7	7	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	2.46	2.52	2.50	A:B n.s.
Standardabw.	1.705	1.568	1.669	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	8	6	7	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	1.87	1.96	1.66	A:B n.s.
Standardabw.	1.279	1.455	1.066	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	6	6	5	

Tabelle 41

Antikörpertiter gegen
Streptococcus hämolyticus

Vor OP	A	B	C	Signifikanz	
Mittelwert	1.50	1.80	1.64	A:B	n.s.
Standardabw.	1.266	1.604	1.306	A:C	n.s.
Minimum	1	1	1	B:C	n.s.
Maximum	8	7	6		
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz	
Mittelwert	1.46	1.68	1.42	A:B	n.s.
Standardabw.	1.092	1.316	1.090	A:C	n.s.
Minimum	1	1	1	B:C	n.s.
Maximum	5	6	6		
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz	
Mittelwert	1.23	1.42	1.28	A:B	n.s.
Standardabw.	0.971	1.301	0.813	A:C	n.s.
Minimum	1	1	1	B:C	n.s.
Maximum	6	7	5		

Tabelle 42

Antikörpertiter gegen
Enterokokken

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	1.50	1.60	1.54	A:B n.s.
Standardabw.	1.249	1.178	1.182	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	8	5	6	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	1.92	2.04	2.02	A:B n.s.
Standardabw.	1.639	1.456	1.505	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	9	6	6	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	1.60	1.31	1.38	A:B n.s.
Standardabw.	1.303	0.884	0.907	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	7	4	5	

Tabelle 43

Antikörpertiter gegen
Klebsiella pneumoniae

Vor OP	A	B	C	Signifikanz	
Mittelwert	4.36	4.56	4.56	A:B	n.s.
Standardabw.	1.59	1.853	1.656	A:C	n.s.
Minimum	1	1	1	B:C	n.s.
Maximum	9	12	8		
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz	
Mittelwert	5.36	5.26	5.30	A:B	n.s.
Standardabw.	1.735	1.496	1.446	A:C	n.s.
Minimum	2	3	3	B:C	n.s.
Maximum	9	10	8		
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz	
Mittelwert	5.433	5.423	4.969	A:B	n.s.
Standardabw.	1.87	2.139	1.675	A:C	n.s.
Minimum	2	2	3	B:C	n.s.
Maximum	10	12	10		

Tabelle 44

Antikörpertiter gegen
Pseudomonas pyocyanea

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	3.58	3.64	3.72	A:B n.s.
Standardabw.	2.129	1.770	1.727	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	11	8	8	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	6.22	5.70	5.88	A:B n.s.
Standardabw.	2.526	2.41	2.256	A:C n.s.
Minimum	1	1	1	B:C n.s.
Maximum	12	10	10	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	6.03	6.35	5.34	A:B n.s.
Standardabw.	2.697	2.56	2.497	A:C n.s.
Minimum	1	2	1	B:C n.s.
Maximum	12	11	11	

Tabelle 45

Antikörpertiter gegen
Escherichia coli

Vor OP	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	6.56	6.36	6.86	A:B n.s.
Standardabw.	1.631	1.816	1.738	A:C n.s.
Minimum	4	3	4	B:C n.s.
Maximum	10	10	12	
8. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	7.32	7.70	7.76	A:B n.s.
Standardabw.	1.867	1.594	1.685	A:C n.s.
Minimum	3	5	4	B:C n.s.
Maximum	12	12	12	
14. pop Tag	A	B	C	Signifikanz
Mittelwert	7.77	7.35	7.88	A:B n.s.
Standardabw.	1.977	2.077	1.699	A:C n.s.
Minimum	5	3	5	B:C n.s.
Maximum	12	11	11	

Tabelle 46

Bakteriennachweis in
Blutkulturen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne pos. Nachweis	43	39	42	124
Klebs. pneum.	4	2	3	9
Pseud. pyoc.	2	2	0	4
E. coli	1	2	3	6
Proteus	3	0	0	3
Enterokokken	0	2	2	4
Strept. vir.	0	3	0	3
Strept. häm.	0	1	0	1
Staph. aureus	1	2	1	4
Serratia marg.	0	1	0	1
Achromobacter	0	0	1	1
Bacteroides	0	0	1	1

(Anzahl der positiven Nachweise)

Tabelle 47

Bakteriennachweis von
Venenkatheterspitzen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne pos. Nachweis	46	46	47	139
Klebs. pneum.	2	2	0	4
Pseud. pyoc.	1	0	0	1
E. coli	0	0	2	2
Staph. aureus	1	1	2	4
Staph. epid.	1	1	0	2

(Anzahl der positiven Nachweise)				

Tabelle 48

Bakteriennachweis von
OP - Wunden

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne pos. Nachweis	36	39	38	113
Klebs. pneum.	5	2	3	10
E. coli	7	5	10	22
Proteus	5	3	4	12
Enterokokken	1	2	8	11
Staph. aureus	6	4	1	11
Bacteroides	0	1	0	1

(Anzahl der positiven Nachweise)				

Tabelle 49

Bakteriennachweis von
Thorax-Drainagen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne pos. Nachweis	46	49	49	144
Klebs. pneum.	2	0	0	2
E. coli	0	0	1	1
Proteus	1	0	1	2
Strept. vir.	1	1	0	2
Staph. aureus	2	0	0	2
(Anzahl der positiven Nachweise)				

Tabelle 50

Bakteriennachweis von
Abdominal-Drainagen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne pos. Nachweis	43	33	32	108
Klebs. pneum.	3	5	3	11
Pseudom. pyoc.	2	1	1	4
E. coli	4	8	12	24
Proteus	5	3	2	10
Enterokokken	3	7	8	18
Serratia marg.	0	1	1	2
Strept. vir.	1	2	4	7
Staph. aureus	0	5	3	8
Bacteroides	0	1	0	1

(Anzahl der positiven Nachweise)				

Tabelle 51

Bakteriennachweis aus
Urin-Kulturen

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne pos. Nachweis	45	48	46	139
Klebs. pneum.	0	0	2	2
E. coli	1	2	0	3
Enterokokken	2	0	1	3
Serratia marg.	0	0	1	1
apathogene Mischflora	2	0	0	2

(Anzahl der positiven Nachweise)

Tabelle 52

Bakteriennachweis in
Sputum und Trachealsekret

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne pos. Nachweis	43	43	47	133
Klebs. pneum.	3	2	1	6
Pseudom. pyoc.	2	3	2	7
E. coli	2	2	0	4
Proteus	0	3	1	4
Hämophilus infl.	2	0	1	3
Strept. häm.	1	2	0	3
Staph. aureus	3	2	0	5
Mycobact. tub.	1	0	0	1

(Anzahl der positiven Nachweise)

Tabelle 53

Bakteriennachweis
Zusammenfassung aller Nachweise

Therapiegruppe	A	B	C	Summe
ohne pos. Nachweis	24	16	22	62
Klebs. pneum.	19	13	12	44
Pseudom. pyoc.	7	6	3	16
E. coli	15	19	28	62
Proteus	14	9	8	31
Enterokokken	6	11	19	36
Bacteroides	0	2	1	3
Achromobacter	0	0	1	1
Serratia marg.	0	2	2	4
Hämophilus infl.	2	0	1	3
Strept. vir.	2	6	4	12
Strept. häm.	1	3	0	4
Staph. aureus	13	19	7	39
Staph. epid.	1	1	0	2
Mycobakt. tub.	1	0	0	1
apathog. Mischflora	2	0	0	2

(Anzahl der positiven Nachweise)

Tabelle 54

Lokale und Allgemeininfektion > 14 T.

	A	B	C	Summe
ohne Infektion	41	39	46	126
in %	82	78	92	84
mit Infektion	9	11	4	24
in %	18	22	8	16
Summe	50	50	50	150
in %	100	100	100	100

Risikogruppe I

	A	B	C	Summe
ohne Infektion	29	24	27	80
in %	88	83	96.4	89
mit Infektion	4	5	1	10
in %	12	17	3.5	11
Summe	33	29	28	90
in %	100	100	100	100

Risikogruppe II

	A	B	C	Summe
ohne Infektion	12	15	19	46
in %	70.5	71.5	86.4	76.7
mit Infektion	5	6	3	14
in %	29.5	28.5	13.6	23.3
Summe	17	21	22	60
in %	100	100	100	100

Tabelle 55

Patienten mit lokaler Infektion

	A	B	C	Summe
ohne Infektion	21	19	26	66
in %	42	38	52	44
mit Infektion	29	31	24	84
in %	58	62	48	56
Summe	50	50	50	150
in %	100	100	100	100

Risikogruppe I

	A	B	C	Summe
ohne Infektion	18	14	22	54
in %	55	48	79	60
mit Infektion	15	15	6	36
in %	45	52	21	40
Summe	33	29	28	90
in %	100	100	100	100

Risikogruppe II

	A	B	C	Summe
ohne Infektion	3	5	4	12
in %	18	24	18	20
mit Infektion	14	16	18	48
in %	82	76	82	80
Summe	17	21	22	60
in %	100	100	100	100

6. LITERATUR - VERZEICHNIS

- 1) Alexander J.W.:
Emerging concepts in the control of surgical
infections.
Surg. 75: 934 (1974)
- 2) Alexander J.W.:
Host defense mechanisms against infection.
Surg. Clin. N. Am. 52: 1367 (1972)
- 3) Alexander J.W. (ed.):
Symposion on surgical infections.
Surg. Clin. N. Am. 60 (1980)
- 4) Alexander J.W.:
The role of host defense mechanisms in surgical
infections.
Surg. Clin. N. Am. 60: 107 (1980)
- 5) Alexander J.W., Hegg M., Altemeier W.A.:
Neutrophil function in selected surgical disorders.
Ann. Surg. 168: 447 (1968)
- 6) Alexander J.W., McClellan M.A., Ogle C.K., Ogle J.D.:
Consumptive Opsonopathy.
Ann. Surg. 184: 672 (1976)
- 7) Alexander J.W., Meakins J.L.:
A physiological basis for the development of
opportunistic infections in man.
Ann. Surg. 176: 273 (1972)

- 8) Alexander J.W., Ogle C.K., Stinnet J.D.,
MacMillan B.G.:
A sequential prospective analysis of immunologic
abnormalities and infection following severe thermal
injury.
Ann. Surg. 188: 809 (1978)
- 9) Alieff A.:
Immunglobulinspiegel nach Operationen.
Die Gelben Hefte 14: 62 (1974)
- 10) Allgöwer M., Düring M., Wolff G.:
Infection and trauma.
Surg. Clin. N. Am. 60: 133 (1980)
- 11) Altemeier W.A.:
Surgical infections and choice of antibiotics.
In Sabiston, Christopher's Text Book of Surgery
10th Edition Saunders Co., Philadelphia (1972)
- 12) Ax W., Kanzy E.-J., Goronzi B., Seiler F.R.:
Beeinflussung von in vitro Phagozytose und in vivo
Bakterienelimination durch Immuns serum, IgG und den
versch. daraus hergestellten IgG-Fragmenten.
Verh. der Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 84:
Bergmann-Verl., München 1978
- 13) Barandun S.:
Die Gammaglobulin-Therapie.
Chemische, immunologische und klinische Grundlagen.
Bibl. Hämatol. 17: (Karger Basel 1964)
- 14) Barandun S., Catel V., Makula M., Plan R., Svaril F.:
Clinical tolerance and catabolism of plasmin-treated
gammaglobulin for intravenous administration.
Vox Sang. 28: 157 (1975)

- 15) Barandun S., Kipfer R., Riva G., Nicolet A.:
Über die therapeutische Verwendung von Gammaglobulinen
bei bakteriellen Infektionen.
Schweiz. Med. Wschr. 87: 155 (1957)
- 16) Barandun S., Kistler S., Jeunet F., Isliker H.:
Intravenous administration of human gammaglobulin.
Vox Sang. 7: 157 (1962)
- 17) Barandun S., Morell A., Skvaril F.:
Clinical use of intravenous gammaglobulin.
Bibl. Hämatol. 46: 170 (Karger Basel 1980)
- 18) Barandun S., Skvaril F., Morell A.:
Prophylaxe und Therapie mit Gammaglobulin
Schweiz. Med. Wschr. 106: 533, 580 (1976)
- 19) Barandun S., Skvaril F., Morell A.:
Prophylaxis and treatment of diseases by means of
immunoglobulin.
Monogr. Allergy 9: 39 (Karger Basel 1975)
- 20) Bauer H.H., Bertling J., Romen W.:
In vivo - Studie zur Wirksamkeit der i.v. Immun-
globulintherapie.
Fortschr. Med. 97: Nr. 10, S. 1 (1979)
- 21) Behring E.V.:
Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit
Diphtherie-Heilserum.
In: Ges. Abhandlungen zur ätiol. Therapie
von ansteckenden Krankheiten
Teil II, S. 311, Thieme-Verl. Leipzig (1893)

- 22) Bianco C.:
Biological amplification systems in immunology.
In: Good R.A., Day S.B. (eds.):
Comprehensive Immunology, Vol. 2
Plenum, New York, London (1977)
- 23) Bjornson A.P., Altemeier W.A., Bjornson H.S.:
Host defense against opportunistic microorganisms
following trauma.
II. Changes in complement and immunoglobulins in
patients with abdominal trauma and septic patients
without trauma.
Ann. Surg. 188: 102 (1978)
- 24) Bjornson A.P., Altemeier W.A., Bjornson H.S.:
The septic burned patient.
Ann. Surg. 189: 515 (1979)
- 25) Bläker F., Hellwege H.H., Mai K.:
Plasma-Elimination intravenös verträglicher mensch-
licher Immunglobuline bei Patienten mit humoralen
Defekten.
Dtsch. Med. Wschr. 97: 1151 (1972)
- 26) Bodey G.P.:
Antibiotic therapy in patients undergoing cancer
chemotherapy.
Antib. Chemoth. 18: 49 (1974)
- 27) Borberg H.:
Klinische Erfahrungen mit Granulozytentransfusion.
In: Deicher H. u. Stroehmann I. (eds.):
Immunglobulintherapie, S. 76
Springer Verl. Berlin-Heidelberg-New York (1980)

- 28) Bruton O.C., Apt L., Gitlin D., Janeway Ch.A.:
Absence of serum gammaglobulins.
Am. J. Dis. Child. 84: 632 (1952)
- 29) Bryant R.E., Hood A.F., Hood C.E., Koenig M.G.:
Factors affecting mortality of gram-negative rod
bacteremia.
Arch. Int. Med. 127: 120 (1971)
- 30) Clauss S.:
Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung
des Fibrinogens.
Acta Haematol. 17: 237 (1957)
- 31) Cohen G.:
Changes in immunoglobulin levels after surgical trauma.
J. Trauma 12: 249 (1972)
- 32) Coon W.W., Iob V., Wolfman E.F. Jr., Hodgson P.E.,
McMath M.:
Experiences with large infusions of gamma globulin.
Am. J. Surg. 102: 548 (1961)
- 33) Cruse P.J.E.:
Incidence of wound infections on the surgical
services.
Surg. Clin. N. Am. 55: 1269 (1975)
- 34) Cruse P.J.E.:
Infection surveillance: identifying the problems and
the high risk patients.
South. Med. J. 70: 4 (1977)

- 35) Cruse P.J.E., Foord R.:
A five-year prospective study of 23,649 surgical
wounds.
Arch. Surg. 107: 206 (1973)
- 36) Daschner F.:
Antibiotikaprophylaxe in der Intensivmedizin.
Helv. Chir. Acta 45: 475 (1978)
- 37) Daschner F.:
Epidemiologie krankenhauserworbener Sepsis.
Münch. Med. Wschr. 123: 658 (1981)
- 38) Daschner F.:
Krankenhausinfektion in einem Universitäts-Klinikum.
Dtsch. Med. Wschr. 106: 101 (1981)
- 39) Daschner F.:
Prioritäten der Infektionsverhütung im Krankenhaus.
Münch. Med. Wschr. 120: 1411 (1978)
- 40) Davidson A.I.G., Clark C., Smith G.:
Postoperative wound infection: a computer analysis.
Br. J. Surg. 58: 333 (1971)
- 41) Davis S.D.:
Efficacy of modified human immune serum globulin in
the treatment of experimental murine infections with
seven immunotypes of *Pseudom. aeruginosa*.
J. Inf. Dis. 134: 717 (1975)
- 42) Deutsches Patentamt:
Offenlegungsschrift 2 311 333, 27. Sept. 1973

- 43) Dhillon K.S., MacLean L.D., Meakins J.L.:
Neutrophil function in surgical patients:
Correlation of neutrophil bacterial function, serum
albumin and sepsis.
Surg. Forum 26: 27 (1975)
- 44) Dietrich H.:
Erfahrungsberichte bei der Behandlung septischer Er-
krankungen mit Gamma-venin.
Dtsch. Med. J. 17: 709 (1966)
- 45) Dittrich A., Dittrich K.:
Immunglobuline nach Operationen.
Die Gelben Hefte 14: 62 (1974)
- 46) Dupont H.L., Spink W.W.:
Infections due to gram-negative organisms:
An analysis of 860 patients with bakteriemia at
the Universtity of Minnesota Medical Center 1958-1966
Medicine 48: 367 (1969)
- 47) Duswald K.H., Ring J., Bachmann T., Stephan W.,
Brendel W.:
Einfluß chemischer Modifikationen auf die
Organverteilung allogener i.v. Gammaglobuline.
Kongressber. Österr. Ges. f. Chir. 1977: 910 (1977)
- 48) Duswald K.H., Ring J., Schildberg F.W., Brendel W.:
Verhalten von IgG, IgA und IgM bei aseptischen und
septischen Verläufen.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum: S. 68
(1976)

- 49) Ehrnst A.C.:
Complement activation by measles virus cytotoxic antibodies: alternative pathway of C activation by hemagglutination-inhibition antibodies but classical activation by hemolysin antibodies.
J. Immunol. 118: 533 (1977)
- 50) Eibl M., Friers G.:
Hemmung der Opsonierung von E. coli durch enzymatisch gespaltene Gammaglobuline.
Wien. Klin. Wschr. 90: 717 (1978)
- 51) Fearon D.T., Ruddy S., Schur P.H., McCabe W.:
Activation of the properdin pathway of complement in patients with gram-negative bacteriemia.
N. Engl. J. Med. 292: 937 (1975)
- 52) Finland M.:
Changing ecology of bacterial infections as related to antibacterial therapy.
J. Infect. Dis. 122: 419 (1970)
- 53) Finland M., Jones W.F., Barnes W.W.:
Occurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents.
J. Am. Med. Assoc. 170: 2188 (1959)
- 54) Fisher M.W.:
Development of immunotherapy for infections due to Pseudom. aeruginosa.
J. Infect. Dis. 130: 149 (1974)

- 55) Fisher M.W.:
Synergism between human gamma globulin and chlor-
amphenicol in the treatment of experimental bacterial
infections.
Antib. Chemoth. 7: 315 (1957)
- 56) Fisher M.W., Manning M.C.:
The specific antibody nature of the therapeutic action
of gamma globulin in experimental infections in mice.
Antib. Ann. 1957-1958: 572
- 57) Frommnhagen L.H., Fudenberg H.:
The role of aggregated gammaglobulins in the anti-
complementary activity of human and animal sera.
J. Immunol. 89: 336 (1962)
- 58) Fuller J.M., Keyser J.W.:
Serum immunoglobulins after surgical operation.
Clin. Chem. 21: 667 (1975)
- 59) Furth R.V.:
Mononuclear phagocytes immunity, infection and
pathology.
Blackwell, Oxford (1974)
- 60) Gierhake F.W., Heide K., Schwick H.G.:
Immunologie chirurgischer Infektionen.
Therapiew. 23: 1931 (1973)
- 61) Gierhake F.W., Klapp S., Ruscher I., Scheld H.:
Die Beseitigung der suppressiven Wirkung von
Operationen auf das Immunsystem zur Verhütung der
postoperativen Infektion.
Proc. XX. Biennial World Congr. of the Int. Coll.
of Surgeons. III: 1209 (1977)

- 62) Gierhake F.W., Plock-Kömnick D., Torrau E., Heide K., Schaper G.:
Postoperative Verminderung der Immunglobuline und des Komplements und ihre mögliche Bedeutung für infektiöse Komplikationen.
Langenb. Arch. Chir. Suppl. Forum: 385 (1973)
- 63) Gitlin D., Gross P.A.M., Janeway Ch.A.:
The gammaglobulins and their clinical significance.
N. Engl. J. Med. 260: 21 (1959)
- 64) Godal H.C., Abildgaard U.:
Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol.
Scand. J. Haematol. 3: 342 (1966)
- 65) Götze O., Müller-Eberhard H.J.:
The C3-activation system: an alternative pathway of complement activation.
J. Exp. Med. 134: 90 (1971)
- 66) Green J.W., Wenzel R.P.:
A controlled study of the increased duration of hospital stay and direct cost of hospitalization.
Ann. Surg. 185/3: 264 (1977)
- 67) Griffin F.M. jr., Griffin J.A., Silverstein S.C.:
Studies on the mechanism of phagocytosis:
II. The interaction of macrophages with anti-immunoglobulin IgG-coated bone marrow derived lymphocytes.
J. Exp. Med. 144: 788 (1976)
- 68) Gross P.A.M., Gitlin D., Janeway C.A.:
The gammaglobulins and their clinical significance.
N. Engl. J. Med. 260: 170 (1959)

- 69) Hahn H., Opferkuch W.:
Mechanismen der immunologischen Infektabwehr.
In: Vorlaender K.O. (ed.): Praxis der Immunologie
G. Thieme Verl., Stuttgart 1976, S. 72
- 70) Hansi W., Kratzsch G., Heimpel H.:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen intravenös
applizierbaren Immunglobulin-Präparat.
Med. Wschr. 48: 1675 (1980)
- 71) Hanson L.A., Wadsworth Ch.:
Studies of aggregates of IgG and IgA in commercial
gammaglobulin preparations.
Scand. J. Immunol. : (1978)
- 72) Harris J.R., Schick B.:
The use of gammaglobulin in infection refractory to
antibiotics.
J. Mount Sinai Hosp. New York 21 (3): 148 (1954)
- 73) Hartwich G.:
Gammaglobulin bei sekundärem Antikörper-Mangelsyndrom.
Fortschr. d. Med. 39: 1764 (1979)
- 74) Heide K., Schwick H.G.:
Prophylaxe und Therapie mit Immunglobulinen.
Internist 15: 465 (1974)
- 75) Herold G., Stephan B., Menzel T.:
Plasmaproteinspiegel unter postoperativer parenteraler
Ernährung.
Infusionsther. 6: 157 (1979)
- 76) Hitzig W.E.:
Immunglobuline in der Therapie.
Therapiew. 26: 3490 (1976)

- 77) Hodgin U.G., Sanford J.P.:
Gram-negative rod bacteriemia.
Am. J. Med. 39: 952 (1965)
- 78) Holper J.C., Rickher C.J., Sylvester J.C.:
Ristocetin: effect of gamma globulin on in vivo
activity.
Antib. Ann. 1957-1958: S. 577
- 79) Howard R.J., Simmons R.L.:
Acquired immunological deficiencies after trauma and
surgical procedures.
Surg. Gyn. Obst. 139: 771 (1974)
- 80) Humphrey J.H., Dourmashkin R.R.:
The lesions in cell membrans caused by complement.
Adv. Immunol. 11: 75 (1969)
- 81) Janeway C.A., Merler E., Rosen F.S., Salmon S.,
Crain J.D.:
Intravenous gammaglobulin.
N. Engl. J. Med. 278: 919 (1968)
- 82) Jarstrand C., Lahnborg G., Palmblad J.:
Phagocyte function in various situations in surgery.
Acta Chir. Scand. Suppl. 482: 72 (1978)
- 83) Johannsen R., Enders B., Seiler F.R.:
Hemolytic and lympholytic properties of F(ab')₂
fragments of antibodies: activation of complement via
the alternate pathway.
Z. Immun.-Forsch. 153: 313 (1977)
- 84) Jones C.E., Alexander J.W., Fisher M.:
Clinical evaluation of Pseudomonas hyperimmuglobulin.
J. Surg. Res. 14: 87 (1973)

- 85) Kabat E.A.:
Uses of hyperimmune human gamma globulin.
N. Engl. J. Med. 269: 247 (1963)
- 86) Keighley M.R.B., Burdon D.W.:
Antimicrobial prophylaxis in surgery.
Tunbridge Wells, England: Pittmann Medical (1980).
- 87) Kienholz M., Bindewald G., Stockinger K.:
Die Immunglobuline.
Dtsch. Ärzteblatt 22: 1459 (1973)
- 88) Klebanoff S.J., Clark R.A. (eds.):
The neutrophil function and clinical disorders.
N.-Holland, Amsterdam (1978)
- 89) Kluge R.M., DuPont H.L.:
Factors affecting mortality of patients with
bacteriemia.
Surg. Gyn. Obst. 137: 267 (1973)
- 90) Koblet H., Barandun S., Diggelmann H.:
Turnover of standard-gammaglobulin, pH-4-gammaglobulin
and pepsin desaggregated gammaglobulin and clinical
implications.
Vox Sang. 13: 93 (1967)
- 91) Koistinen J., Heikkilä M., Leikola J.:
Gammaglobulin treatment and anti-IgA-antibodies in
IgA-deficient patients.
Brit. Med. J. 2: 923 (1978)
- 92) Korrau S. (ed.):
Controversies in surgical sepsis.
Praeger Publ., East Sussex, New York (1980)

- 93) Kownatzki E.:
Humorale Immunreaktionen.
In Vorlaender K.O. (ed.): Praxis der Immunologie.
G. Thieme Verl., Stuttgart 1976, S. 8
- 94) Kristin H.:
Mehrdimensionale Kontingenztafeln.
Techn. Ber. des ISB Nr. 6, Universität München (1976)
- 95) Kummer D., Gäbel G.:
Immunglobulin-Therapie postoperativer Infektionen bei
Risikopatienten.
Die Gelben Hefte 18: 83 (1978)
- 96) Kümmerle H.-P.:
Methoden der Klinischen Pharmakologie.
Verl. Urban & Schwarzenbeck, München (1978)
- 97) Ledingham I.McA.:
Septic shock.
Br. J. Surg. 62: 777 (1975)
- 98) Litton A.:
Gram-negative septicemia in surgical practice.
Br. J. Surg. 62: 773 (1975)
- 99) MacLean L.D., Meakins J.L., Taguchi K., Duignan J.P.,
Dhillon K.S., Gordon J.:
Host resistance in sepsis and trauma.
Ann. Surg. 182: 207 (1975)
- 100) Mancini G., Carbonara A.C., Heremans J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens by single
radial immunodiffusion.
Immunochem. 2: 235 (1965)

- 101) Manning M.C., Gagliardi L.A., Fisher M.W.:
The therapeutic activity of gamma globulin - chlor-
amphenicol combinations in mouse infections due to
Salmonella, Pneumococci, E. coli or Pasteurella.
Antib. Ann. 1957-1958: S. 566
- 102) Mantovani B.:
Different roles of IgG and complement receptors in
phagocytosis by polymorphnuclear leukocytes.
J. Immunol. 115: 15 (1975)
- 103) Manz R.:
Das Verhalten der Gammaglobuline bei septischen
Patienten einer Intensivpflegestation.
Anästh. 24: 322 (1975)
- 104) Martin Du Pan R., Scheidegger J.-J., Wenger P.,
Koechli B., Roux J.:
Das Verhalten der intramuskulär, intravenös und per os
verabreichten Gammaglobuline.
Blut V: 104 (1959)
- 105) Masuho Y., Tomibe K., Matsuzawa, Ohtsu A.:
Development of an intravenous gammaglobulin
with Fc activities.
Vox Sang. 32: 175 (1977)
- 106) McCabe W.R.:
Immunoprophylaxis of gram-negative bacillary
infections.
Ann. Rev. Med. 27: 335 (1976)
- 107) McCabe W.R., Jackson G.G.:
Gram-negative bacteremia.
1. Etiology and ecology.
Arch. Intern. Med. 110: 847 (1962)

- 108) McCabe W.R., Johns M., Zinner S.H.:
Lipopolysaccharides and protection against gram-negative bacterial infections.
In: Beers R.F. jr., Basset E. (eds.):
The role of immunological factors in infections, allergic and autoimmune processes.
Raven Press, New York (1976) , P. 5
- 109) McCall C.E., Caves J., Cooper R., De Chatelet L.:
Functional characteristics of human toxic neutrophils.
J. Infect. Dis. 124: 68 (1971)
- 110) McGowan J.E. jr., Barnes M.W., Finland M.:
Host-pathogen drug interactions in surgical patients with bacteremia.
Surg. Gyn. Obst. 138: 50 (1974)
- 111) Meakins J.L.:
Pathophysiological determinants and prediction of sepsis.
Surg. Clin. N. Am. 56: 847 (1976)
- 112) Meakins J.L., Wicklund B., Forse R.A., McLean A.P.H.:
The surgical intensive care unit:
current concepts in infection.
Surg Clin. N. Am. 60: 117 (1980)
- 113) Menzel J., Gerns D., Till G.:
Die Rolle des Komplementsystems bei der Opsonierung, Phagozytose und Abtötung pathogener Keime.
In: Deicher H., Stroehmann I. (eds.):
Immunglobulintherapie.
Springerverl., Berlin-Heidelberg-New York 1980, S. 12

- 114) Menzel J., Jungfer H., Gerns D.:
Amplification of the intracellular killing of
E. coli in human polymorphnuclear leukocytes
by complement.
In: Clinical aspects of the complement system,
Bochum 1976, G. Thieme-Verl., Stuttgart 1978, S. 150
- 115) Menzel J., Junfer H., Gerns D.:
Contribution of immunoglobulin M and G, complement and
properdin to the intracellular killing of E. coli by
polymorphnuclear leukocytes.
Infect. Immunol. 19: 659 (1978)
- 116) Mickenberg I.D., Root R.K., Wolff S.M.:
Leukocytic function in hypogammaglobulinemia.
J. Clin. Invest. 49: 1528 (1970)
- 117) Miekka S.I., Gozde I.:
Anticomplementary activity of human immunoglobulin G.
Vox Sang. 29: 101 (1975)
- 118) Miyazaki S., Shibata R., Kishada K., Goya N.:
Treatment of congenital agammaglobulinemia by intra-
venous gammaglobulin with Fc activities.
Lancet 1: 283 (1978)
- 119) Morell A., Skvaril F., Barandun S.:
IgG-Subklassen der menschlichen Immunglobuline.
S. Karger-Verl., Basel 1975: 61 (1975)
- 120) N.N.:
Immunglobuline in Prophylaxe und Therapie.
Med. Mschr. 31: 293 (1975)

- 121) Nakamura R.M., Spiegelberg H.L., Lee S., Weigle W.O.:
Relationship between molecular size and intra- and
extravascular distribution of protein antigens.
J. Immunol. 100: 376 (1968)
- 122) Neter :
Bacterial haemagglutination and haemolysis.
Bact. Rev. 20: 166 (1956)
- 123) Northey D., Adess M.L., Hartsuck J.M., Rhoades E.R.:
Microbial surveillance in a surgical intensive care
unit.
Surg. Gyn. Obst. 139/3: 321 (1974)
- 124) Outline for surveillance and control of nosocomial
infections.
U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. Center
for Disease Control, Atlanta, Georgia, June (1972).
- 125) Perrin L.H., Joseph B.S., Cooper N.R.,
Oldstone M.B.A.:
Mechanism of injury of virus-infected cells by anti-
viral antibody and complement: participation of IgG,
F(ab')₂, and the alternative complement pathway.
J. Exp. Med. 143: 1027 (1976)
- 126) Plassmann E.:
Immunglobuline zur Infektionstherapie und -prophylaxe.
Ärztl. Praxis 28: 1032 (1976)
- 127) Polk C.H., Fry D., Flint L.M.:
Dissemination and causes of infection.
Surg Clin. N. Am. 56: 817 (1976)

- 128) Polk H.C. jr.:
Overview in surgical infections.
In: Polk H.C. jr., Stoen H.H. (eds.):
Hospital-acquired infections in surgery.
Univ. Park Press Baltimore 1977, S.1
- 129) Pollock T.M.:
Human immunoglobulin in prophylaxis.
Br. Med. Bull. 25: 202 (1969)
- 130) Raab A., Selbmann H.K.:
SAVOD-Q: Interaktives Auswertungssystem für
medizinische Massendaten.
Statistical Software, Newsletter 3 (1976)
- 131) Reedy R.J., Oswald E.J., Wright W.W.:
The effect of gamma globulin and specific antiserum
combined with antibiotics in experimental infections
in mice.
Antib. Ann. 1957-1958: 581
- 132) Ring J.:
Anaphylaktoide Reaktionen nach Infusion natürlicher
und künstlicher Kolloide.
Springer-Verl., Berlin-Heidelberg-New York (1978)
- 133) Ring J., Duswald K.H., Bachmann T., Scheel J.V.,
Stephan W., Brendel W.:
Elimination and organ distribution of intravenously
administered allogeneic and xenogeneic IgG
modifications in dogs.
Res. Exper. Med. 173: 209 (1978)

- 134) Ring J., Duswald K.H., Bachmann T., Stephan W.,
Brendel W.:
Konzentration intravenös applizierter Gammaglobulin-
Präparate in der Hundehaut.
Arch. Derm. Res. 260: 201 (1977)
- 135) Ring J., Duswald K.H., Seifert J., Brendel W.:
Immunologische Eigenschaften, Aggregatgehalt und
Halbwertszeit verschiedener i.v. Humanglobulin-
präparate.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1976: 63
- 136) Ring J., Seifert J., Lob G., Coulin K., Brendel W.:
Humanalbuminunverträglichkeit: Klinische und immuno-
logische Untersuchungen.
Klin. Wschr. 52: 595 (1974)
- 137) Rivat L., Parent M., Ricat C.:
Accident survenu apres injection de gamma-globulines
anti-Rh du a la precence d'anti-corps anti-IgA.
Presse Med. 7: 2072 (1970)
- 138) Ronneberger H., Zwisler O.:
Antibakterielle Wirkung von Immunglobulinen:
Schutzversuch.
Die Gelben Hefte 17: 17 (1977)
- 139) Saba T.M.:
Opsonin depletion after surgery.
Nature 228: 781 (1970)
- 140) Sachs L.:
Angewandte Statistik.
Springer-Verl., Berlin-Heidelberg-New York, (1978)

- 141) Sachs L.:
Der Vergleich zweier Prozentsätze - Unabhängigkeits-
Tests für Mehrfeldertafeln.
Biometr. Zeitschr. 7: 55 (1965)
- 142) Sachs L.:
Statistische Methoden.
Springer-Verl., Hamburg-Heidelberg-New York, (1976)
- 143) Sack W., Rust M.:
Gammaglobuline - Indikation und klinische Anwendung.
Intensivbeh. 1: 18 (1980)
- 144) Schmidt P.:
Verhalten der Komplementfaktoren C3 und C4, sowie der
Immunglobuline IgG, IgM und IgA nach Nierentrans-
plantation.
Wien. Klin. Wschr. 86: 177 (1974)
- 145) Schmitt W.:
Anti- und Aseptik im Wandel der Zeiten.
Zbl. Chir. 104: 625 (1979)
- 146) Schneider J., Weitzel H.:
Immunglobuline: Prophylaxe und Therapie.
Med. Verl. Gem., Marburg (1974)
- 147) Schneider W., Ziegler G.B.:
Prophylaktischer und therapeutischer Einsatz von
Gammaglobulin.
Diagnostik 9: 644 (1976)
- 148) Schultze H.E., Heremans J.F.:
Molecular biology of human proteins. Vol. I: Nature
and metabolism of extracellular proteins.
Elsevier Publ. Co., Amsterdam-London-New York (1966)

- 149) Schultze H.E., Schick G.:
Über neue Möglichkeiten intravenöser Gammaglobulin-
applikation.
Dtsch. Med. Wschr. 87: 1643 (1962)
- 150) Schwander D., Wegmann A.:
Substitutive Therapie durch intravenöse Infusionen von
Standard-Gamma-Globulinen bei septischen Zuständen.
Schweiz. Med. Wschr. 103: 1184 (1973)
- 151) Schwick H.C.:
A survey of the production of plasma derivatives for
clinical use.
Vox Sang. 23: 82 (1972)
- 152) Scovill W.A., Saba T.M., Blumenstock F.A., Bernard H.,
Powers S.R.:
Opsonic alpha2-surface binding glycoprotein-therapy
during sepsis.
Ann. Surg. 188: 521 (1978)
- 153) Scovill W.A., Saba T.M., Kaplan J.E.:
Disturbances in circulating opsonic activity in man
after operative and blunt trauma.
J. Surg. Res. 22: 709 (1977)
- 154) Scribner D.J., Fahrney D.:
Neutrophil receptor for IgG and complement: their role
in the attachment and ingestion phases of
phagocytosis.
J. Immunol. 116: 892 (1976)

- 155) Seifert J., Duswald K.H., Bachmann P., Ring J.,
Stephan W., Brendel W.:
Organverteilung und Elimination von Gammaglobulinen
verschiedener Herstellung beim Hund.
Immunglobuline in Praxis und Therapie. Tagungsbericht
d. Dtsch. Ges. z. Bekämpfung d. Viruserkr.: S. 35
(Dtsch. Grünes Kreuz, Marburg, 1977)
- 156) Selbmann H.K., Raab A.:
SAVOD-Q, Sammel- und Auswertungssystem volldynamischer
Datenbestände.
Anwendungshandbuch - Techn. Ber. Nr. 3, ISB - Interne
Publikation, München (Dez. 1978)
- 157) Sgouris J.T.:
Preparation of plasmin-treated immune serum globulin
for intravenous use.
Vox Sang. 13: 71 (1967)
- 158) Shin H.S., Sneyderman R., Friedman E., Mellors A.:
Chemotactic and anaphylactic fragment cleaved from
the fifth component of guinea pig complement.
Science 162: 361 (1968)
- 159) Siegenthaler W., Luethy R., Vetter H.,
Siegenthaler G.:
Diagnostik und Therapie der Septikämien.
Schweiz. Med. Wschr. 102: 593 (1972)
- 160) Skvaril F., Gozde I.:
Anticomplementary properties of plasmin-treated
human gamma immunglobulin and its components.
Int. Archs. All. Appl. Immun. 57: 375 (1978)

- 161) Skvaril F., Probst M., Audran R., Steinbuch M.:
Distribution of IgG subclasses in commercial and
some experimental gammaglobulin preparations.
Vox Sang. 32: 335 (1977)
- 162) Skvaril F., Theilkaes L., Probst M., Morell A.,
Barandun S.:
IgG subclasses and immunochemical characteristics of
plasmin-treated human-G-globulin.
Vox Sang. 30: 334 (1976)
- 163) Slade M.S., Simmons R.L., Yunis E., Greenberg L.J.:
Immunodepression after major surgery in normal
patients.
Surgery 78: 363 (1975)
- 164) Smith G.N., Griffiths B., Mollison D., Mollison P.L.:
Uptake of IgG after intramuskular and subcutaneous
injection.
Lancet I: 1208
- 165) Spiegelberg H.L.:
Biological activities of immunoglobulins of different
classes and subclasses.
Adv. Immunol. 19: 259 (1974)
- 166) Spiegelberg H.L., Goetze O.:
Conversion of C3 proactivator and activation of the
alternative pathway of complement activation by
different classes and subclasses of human
immunoglobulins.
Fed. Proc. 31: 655 (1972)

- 167) Spiegelberg H.L., Grey H.M.:
Catabolism of gammaglobulins of different heavy chain subclasses. II. catabolism of gamma myeloma proteins in heterologous species.
J. Immunol. 101: 711 (1968)
- 168) Spiegelberg H.L., Weigle W.O.:
Studies on the catabolism of GG subunits and chains.
J. Immunol. 95: 1034 (1966)
- 169) Spiegelberg H.L., Weigle W.O.:
The catabolism of homologous and heterologous 7S gammaglobulin fragments.
J. Exper. Med. 121: 323 (1965)
- 170) Spiegelberg H.L., Weigle W.O.:
The in vivo formation and fate of antigen-antibody complexes formed by fragments and polypeptide chains of rabbit GG-antibodies.
J. Exper. Med. 123: 999 (1966)
- 171) Spiess H. (ed.):
Immunglobuline in Praxis und Therapie.
Dtsch. Grünes Kreuz, Marburg (1977)
- 172) Stampfli K., Spengler G.A., Barandun S., Riva.:
Die Therapie bakterieller Infektionen mit Gammaglobulin-Präparaten.
Helv. Med. Acta 26: 424 (1959)
- 173) Steele E.J., Rowley D.:
The mechanism of complement fixation by rabbit F(ab')₂: properties of the bactericidal reaction.
Immunochemistry 14: 319 (1977)

- 174) Steinbuch M., Audran R., Amouch P., Blatrix C.:
The preparation of gammaglobulin for intravenous use
in Paris.
Vox Sang. 13: 103 (1967)
- 175) Stendahl O., Tagesson C., Manusson K.E., Edebo L.:
Physiological consequences of opsonization of
Salm. typhim. with hyperimmune IgG and
complement.
Immunology 32: 11 (1977)
- 176) Stephan W.:
Beseitigung der Komplementfixierung von Gammaglobulin
durch chemische Modifikation mit Beta-Propiolacton.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 7: 282 (1969)
- 177) Stephan W.:
Intravenöse Gammaglobuline, proteinchemische und
immunologische Charakterisierung der verschiedenen
Präparattypen.
In: Deicher H., Stoehmann I. (eds.):
Immunglobulin-therapie.
Springer-Verl., Berlin-Heidelberg-New York (1980)
- 178) Stephan W.:
Undegraded human immunglobulin for intravenous use.
Vox Sang. 28: 422 (1975)
- 179) Stokes J.:
Usefulness of immune serum globulin in viral
hepatitis.
N. Engl. J. Med. 285: 967 (1951)
- 180) Stonel T.P.:
The mechanism of phagocytosis.
J. Reticulo-Endothel. Soc. 19: 237 (1976)

- 181) Tata P.S., Werner E.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des
passiven Schutzes durch intravenöse Immunglobulin-
präparate.
Res. Exp. Med. 164: 175 (1974)
- 182) Tata P.S., Werner E.:
Über die passive Schutzwirkung von peptisch abgebauten
und chemisch stabilisierten Immunglobulinen bei
septisch verlaufenden Infektionen.
Mschr. Kinderheilk. 122: 502 (1974)
- 183) Tunn U., Senge Th., Otten E.:
Immunglobuline und postoperative Wundinfektionen.
Die Gelben Hefte 17: 177 (1977)
- 184) Tympner K.-D.:
Die Opsonierung als Kriterium der Immunglobulin-G-
Wirkung. In: Deicher H., Stroehmann I. (eds.):
Immunglobulintherapie.
Springer-Verl., Berlin-Heidelberg-New York (1980)
- 185) Urbaschek B., Urbaschek E., Neter E. (eds.):
Gram-negative bacterial infections and mode of
endotoxin actions.
Springer-Verl., Wien-New York (1975)
- 186) Vollerthun R., Sedlacek H.H., Ronneberger H.:
Gewebeverteilung von nativem und enzymbehandeltem
Human-Immunglobulin.
Dtsch. Med. Wschr. 102: 684 (1977)
- 187) Waisbren B.A.:
The treatment of bacterial infections with the
combination of antibiotics and gamma globulin.
Antib. Chemoth. 7: 322 (1957)

- 188) Waldmann T.A., Strober W.:
Metabolism of immunoglobulins.
Prog. Allergy 13: 1, S. Karger, Basel (1969)
- 189) Ward P.A.:
A plasmin-split fragment of C'3 as an new chemotactic
factor.
J. Exp. Med. 126: 189 (1967)
- 190) Weinstein R.J., Young L.S.:
Neutrophil function in gramnegative rod bacteriemia.
J. Clin. Inv. 58: 190 (1976)
- 191) Weippl G.:
Therapie der eitrigen Meningitis mit Immunglobulin.
Pädiat. u. Pädiol. 12: 309 (1977)
- 192) Wirsing C.H., Finger H., Jansen P., Trobisch H.:
Gehalt an spezifischen Antikörpern in handelsüblichen
intravenös applizierbaren Gammaglobulinpräparaten.
Blut 36: 211 (1978)
- 193) Witte J.:
Endotoxinämie und hyperdynamer sept Schock:
Pathobiochemie ausgewählter Gerinnungs- und anderer
Plasmaparameter.
Habilitationsschrift Ludwig-Maximilians-Universität
München, 1979
- 194) Zak A.F.:
Kombination von Antibiotika und Gammaglobulin bei
Staphylokokkeninfektion der Gewebekultur.
Antibiotiki 14: 325 (Moskau 1969)

- 195) Zillaus W., Mückter H., Peters H.:
Septischer Schock: Standardisierte Behandlung in der
Chirurgie.
Diagn. & Intensivther. 5: 55 (1981)
- 196) Ford-Hutchinson A.W., Bray M.A., Doig M.V.,
Smith M.J.H.:
Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating
substance released from polymorphonuclear leukocytes.
Nature 286: 264 (1980)
- 197) Solomon A.:
Possible role of PMN proteases in immunoglobulin
degradation and amyloid formation.
In Havemann K., Janoff A. (eds.):
Neutral proteases of human polymorphonuclear
leukocytes.
Urban u. Schwarzenberg Verlag, Baltimore, Munich
(1978) p. 423

7. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der Chirurgischen Klinik Innenstadt, die mich bei den vielfältigen Aufgaben in der Klinik unterstützten:

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel
Institut für Chirurg. Foeschung, Klinikum Großhadern
für die wertvolle Beratung bei der Durchführung und Auswertung der Studie.

Herrn Prof. Dr. K.-H. Duswald
für die wissenschaftliche Beratung bei der Durchführung der Studie und die wertvollen Literaturhinweise,

Herrn Prof. Dr. G. Heberer
für die Erlaubnis, die Studie in der Chirurgischen Klinik Innenstadt durchzuführen,

Herrn Prof. Dr. H.K. Selbmann
ISB der LMU München
für die statistische Planung und Beratung bei der Auswertung mit SAVOD-Q,

Herrn Prof. Dr. L. Schweiberer
Direktor der Chirurgischen Klinik Innenstadt
für die freundliche Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Dr. rer. nat. W. Stephan
Forschungslaboratorien, BIOTEST, Frankfurt
für die Durchführung der Antikörperbestimmungen.

Den Kollegen Dr. M. Schultz u. Dr. E. Wiedemann
für die Mithilfe bei der Redigierung und beim Drucken der Arbeit.

8. LEBENSLAUF

Am 27. Mai 1951 wurde ich als Sohn des Landwirts Martin Wagner und der Arbeiterin Theresia Müller in Illertissen geboren.

Fünf Jahre Besuch der Volksschule in Kellmünz,
sechs Jahre Besuch des Carl-von-Linde-Gymnasiums Kempten,
drei Jahre Besuch des Bernhard-Strigel-Gymnasiums in
Memmingen, Abschluß mit dem Reifezeugnis.

Zivildienst vom Okt. 1971 bis Feb. 1973 im Pflegedienst der
Neurologischen Klinik der Universität Ulm in Dietenbronn.

Medizinstudium vom Sommersemester 1973 bis Wintersemester
1978/79 an der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Abschluss im Mai 1979 mit der Ärztlichen Prüfung und
Erteilung der Approbation durch das Bayerische
Staatsministerium des Innern.

Dabei Ausbildung während des Praktischen Jahres
an der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Dir.: Prof. Dr. G. Heberer)
an der Nervenklinik der Universität München
(Dir.: Prof. Dr. H. Hippus)
an der I. Medizinischen Klinik am Klinikum Großhadern der
Universität München
(Dir.: Prof. Dr. G. Riecker)

Chirurgische Weiterbildung seit dem 1.9.1979 an der
Chirurgischen Klinik Innenstadt und Chirurgischen Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München.
(Dir.: Prof. Dr. L. Schweiberer)

Seit August 1981 bin ich mit meiner Frau Thresiamma Müller,
geb. John, aus Indien verheiratet.

